UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
FACULTE DE MEDECINE ALEXIS-CARREL

Année 1981 - N° 6

INTOXICATION COLLECTIVE PAR CORTINARIUS SPLENDENS R. Hy CHAMPIGNON TOXIQUE RESPONSABLE D'UNE IRA RETARDEE.

A propos de 17 cas.

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 6 Janvier 1981

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Anne FINAZ de VILLAINE née BERJON

le 16 Mai 1954

à ANNECY (Haute-Savoie)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544714_0004

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
FACULTE DE MEDECINE ALEXIS-CARREL

Année 1981 - N°

INTOXICATION COLLECTIVE PAR CORTINARIUS SPLENDENS R. Hy CHAMPIGNON TOXIQUE RESPONSABLE D'UNE IRA RETARDEE.

A propos de 17 cas.

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 6 Janvier 1981

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Anne FINAZ de VILLAINE née BERJON

le 16 Mai 1954

à ANNECY (Haute-Savoie)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD

LYON I.

Président honoraire : M. le Professeur J. BOIDIN.

Président : M. le Professeur D. GERMAIN.
Premier Vice-Président : M. le Professeur M. DUFAY.
Deuxième Vice-Président : M. J.C. DUPLAN, M.A.
Troisième Vice-Président : Melle ECHALLON, étudiante.
Secrétaire Général de l'Université : M. J. RAMBAUD, Administrateur Civil.

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE (U.E.R.)

U.E.R. de Médecine GRANGE-BLANCHE	M. le Professeur Paul ZECH
U.E.R. de Médecine ALEXIS-CARREL	M. le Professeur René MORNEX
U.E.R. de Médecine LYON-NORD	M. Yves MINAIRE, M.C.A.
U.E.R. de Médecine LYON-SUD	M. le Professeur Jean NORMAND
U.E.R. Faculté de Pharmacie	M. le Professeur C.A. BIZOLLON
U.E.R. de Techniques de Réadaptation	M. le Professeur Alain MORGON
U.E.R. de Biologie Humaine	M. Jean-Pierre REVILLARD, M.C.A.
U.E.R. E.P.S.	M. Albert MILLON, Prof. d'E.P.S.
U.E.R. Faculté d'Odontologie de Lyon	M. le Professeur Jean PARRET
U.E.R. de Mathématiques	M. le Professeur Philippe PICARD
U.E.R. de Physique	M. le Professeur Jean DELMAU
U.E.R. de Chimie et Biochimie	Madame Annick VARAGNAT, M.A.
U.E.R. des Sciences de la Nature	M. le Professeur Yves LEMOIGNE
U.E.R. de Sciences Physiologiques	Melle le Professeur J.F. WORBE
U.E.R. de Physique Nucléaire	M. le Professeur Mark GUSAKOW
I.U.T. I	M. le Professeur Albert VILLE
I.U.T. II	M. J. GALLET, Directeur ENSAM
Observatoire de Lyon	M. G. MONNET, Astronome Adjoint
U.E.R. de Mécanique	Melle le Professeur G. COMTE-BELLOT.

***

RESPONSABLES D'ENSEIGNEMENT
DE LA FACULTE ALEXIS CARREL

1er CYCLE :

Anatomie : Monsieur le Professeur Alain BOUCHET

Histologie-Embryologie-Cytogénétique-Biologie : Monsieur le Professeur Christian GIROD

Chimie-Biochimie-Structurale : Monsieur le Docteur Claude NOFRE
Maître de Conférences Agrégé

Biochimie Médicale : Monsieur le Professeur Jean-André BERTRAND

Mathématiques-Statistiques : Monsieur le Professeur Jean SITE

Physiologie : Monsieur le Docteur Michel PELLET, Maître de Conférences Agrégé.
Monsieur le Docteur Michel SCHMITT, Maître de Conférences Agrégé.

Physique-Biophysique : Monsieur le Professeur Michel BERGER

Psychologie Médicale : Monsieur le Professeur Jean GUYOTAT

Sciences Sociales et Economie Médicale : Monsieur le Professeur Louis ROCHE.

2ème CYCLE :

Anatomie Pathologique : Monsieur le Professeur Michel TOMMASI
Monsieur le Docteur Robert LOIRE, Maître de Conférences Agrégé.

Bactériologie : Monsieur le Professeur Jean FLEURETTE

Cancérologie : Madame le Docteur CHEIX

Cardiologie : Monsieur le Professeur Jean-Pierre DELAHAYE
Monsieur le Docteur Jacques BEAUNE, Maître de Conférences Agrégé.

Chirurgie Cardiaque : Monsieur le Docteur Gérard CHAMPSAUR
Maître de Conférences Agrégé

Chirurgie Digestive : Monsieur le Professeur Paul MAILLET

Chirurgie Infantile : Monsieur le Docteur Maurice DAUDET,
Maître de Conférences Agrégé.

Chirurgie Osseuse-Orthopédique : Monsieur le Professeur Georges de MOURGUES
Monsieur le Docteur Jean-Jacques COMTET, Maître de Conférences Agrégé.

Chirurgie Vasculaire : Monsieur le Professeur Jacques DESCOTES.

Dermatologie : Monsieur le Docteur PERROT, Maître de Conférences Agrégé

Endocrinologie et Nutrition : Monsieur le Docteur François BERTHEZENE
Maître de Conférences Agrégé

Gastro-Entérologie : Monsieur le Docteur Louis DESCOS, Maître de Conférences Agrégé.
Monsieur le Docteur CHAYVIALLE Jean-Alain, Maître de Conférences Agrégé.

Génétique Générale : Monsieur le Professeur Michel HERMIER

Gynécologie : Monsieur le Professeur Yves ROCHET
Monsieur le Docteur Alain BREMOND, Maître de Conférences Agrégé

Hématologie : Monsieur le Professeur Jean-Jacques VIALA

Hémobiologie : Monsieur le Docteur DECHAVANNE, Maître de Conférences Agrégé

Hygiène : Monsieur le Docteur Jean-Claude MONIER, Maître de Conférences Agrégé

Maladies Infectieuses : Monsieur Maurice GIROUD, Professeur Agrégé du Val de Grâce

Médecine Expérimentale : Monsieur le Professeur René MORNEX

Médecine Légale : Monsieur le Professeur Louis ROCHE,
Monsieur le Docteur ROUZIOUX Jean-Marc, Maître de Conférences Agrégé

Médecine du Travail : Monsieur le Professeur Jacques BOURRET

Néphrologie : Monsieur le Professeur Bernard FRANCOIS

Neuro-Chirurgie : Monsieur le Docteur Georges FISCHER, Maître de Conférences Agrégé
Monsieur le Docteur Robert DERUTY, Maître de Conférences Agrégé.

Neurologie : Monsieur le Professeur Michel DEVIC.
Monsieur le Docteur Paul TROUILLAS, Maître de Conférences Agrégé.

Obstétrique : Monsieur le Professeur René GARMIER

Ophtalmologie : Monsieur le Professeur Maurice PAUPERT-RAVAULT

Oto-Rhino-Laryngologie : Monsieur le Professeur Henri MARTIN

Parasitologie : Mademoiselle le Docteur Madeleine MOJON, Maître de Conférences Agrégé

Pédiatrie : Monsieur le Professeur René FRANCOIS
Monsieur le Docteur Louis DAVID, Maître de Conférences Agrégé

Pharmacologie : Monsieur le Docteur Jean-Claude EVREUX, Maître de Conférences Agrégé

Pneumo-Phtisiologie : Monsieur le Professeur Roger TOURAINE
Monsieur le Docteur Jean-Pierre BERNARD, Maître de Conférences Agrégé.

Psychologie : Monsieur le Professeur Jean GUYOTAT
Monsieur le Docteur Michel MARIE-CARDINE, Maître de Conférences Agrégé

Radiologie : Monsieur le Professeur Edouard PINET
Monsieur le Docteur Pierre BUFFARD, Maître de Conférences Agrégé
Monsieur le Docteur Louis CHOLLAT, Maître de Conférences Agrégé

Rhumatologie : Monsieur le Professeur Pierre MEUNIER.

Séméiologie Chirurgicale : Monsieur le Docteur Jacques VIGNAL, Maître de Conférences Agrégé

Séméiologie Médicale : Monsieur le Docteur Jacques ORGIAZZI, Maître de Conférences Agrégé

Stomatologie : Monsieur le Professeur Pierre DUMAS

Thérapeutique, Rééducation et Réadaptation Fonctionnelle :
Monsieur le Docteur Michel EYSSETTE, Maître de Conférences Agrégé

Traumatologie-Chirurgie Générale : Monsieur le Docteur Georges SPAY
Maître de Conférences Agrégé
Monsieur le Docteur Etienne TISSOT, Maître de Conférences Agrégé

Urgence-Réanimation : Monsieur le Professeur Raymond DELEUZE
Madame le Docteur Suzanne ESTANOVE, Maître de Conférences Agrégé

Urologie : Monsieur le Docteur Paul PERRIN, Maître de Conférences Agrégé.

EXAMINATEURS DE LA THESE :

Président : Monsieur le Professeur L. ROCHE

Assesseurs : Monsieur le Professeur P. ZECH
Monsieur le Docteur J.L. TOURAINE, Maître de Conférence Agrégé.
Monsieur le Docteur J.M. ROUZIOUX, Maître de Conférence Agrégé.
Monsieur le Docteur en Pharmacie A. GERAULT.

A Jérôme, *mon mari*

A Antoine, *mon fils*

A mes parents.

Qu'ils trouvent ici le témoignage de mon affection et de ma gratitude.

A mes frères et soeurs

A mes beaux-frères et belles-soeurs

A mes oncles et tantes

et toute ma famille.

Au Docteur François SERVAJEAN, *qui a su guidé mes premiers pas dans la médecine, avec toute mon affection.*

A tous mes amis.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur L. ROCHE

Nous le remerçions de la confiance et de l'indulgence qu'il nous a témoigné en nous permettant de réaliser ce travail.

Il nous a reçu avec beaucoup de bienveillance et nous honore beaucoup en ayant accepté la présidence de cette thèse.

Nous l'en remerçions vivement.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur P. ZECH

Monsieur le Docteur J.L. TOURAINE, Maître de Conférence Agrégé.

Monsieur le Docteur J.M. ROUZIOUX, Maître de Conférence Agrégé.

Nous avons été sensibles à la gentillesse de leur accueil, et à l'honneur qu'ils nous font en acceptant de juger cette thèse.

Nous leur exprimons notre sincère reconnaissance.

A Monsieur le Docteur en Pharmacie A. GERAULT.

Grâce à lui nous avons pu traiter un sujet passionnant. Nous le remerçions, et sommes très honorée qu'il puisse siéger dans notre jury.

Nous le remerçions également pour sa disponibilité à notre égard, ses conseils et son aide précieuse, en particulier pour la partie expérimentale et mycologique de ce travail.

Nous tenons à lui témoigner notre plus sincère et respectueuse reconnaissance.

A Madame le Docteur S. COLON.

C'est avec elle que nous avons travaillé toute la partie histologique de cette thèse. Nous l'en remerçions vivement, tout spécialement pour sa grande disponibilité à notre égard et ses conseils précieux.

Nous avons pu apprécier ainsi, la rigueur de son raisonnement, ses grandes qualités humaines, son dynamisme et son enthousiasme.

Ces quelques lignes ne pourront jamais exprimer toute notre gratitude et notre respectueuse admiration.

A Monsieur le Docteur BERUARD.

Nous avons eu la chance de passer 8 mois de stage interné dans son service, et avons pu apprécier sa gentillesse, son humour, sa confiance et son indulgence à notre égard.

Grâce à lui nous avons pu décrire des observations exceptionnelles ; nous ne le remercierons également jamais assez pour la disponibilité et l'aide précieuse de ses grandes connaissances de la néphrologie qu'il nous a apportées pour l'élaboration de ce travail.

Nous l'assurons de notre profonde reconnaissance et de notre respectueux attachement.

A tous les Médecins et Chirurgiens de la Clinique du Tonkin.

Nous les remercions de la gentillesse et de l'enseignement dont ils nous ont fait profiter pendant notre année de stage interné.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX :

Externat :

- Professeur VIALA
- Professeur BEL
- Docteur BRET
- Docteur ANJOU
- Professeur CHOLLAT
- Professeur DEVIC
- Professeur FRANCOIS
- Professeur LIARAS
- Professeur DELAHAYE

PLAN

Chapitre I

INTRODUCTION
HISTORIQUE
PLACE DE CORTINARIUS SPLENDENS R. Hy DANS LA NOMENCLATURE
DESCRIPTION DE CORTINARIUS SPLENDENS R. Hy.

Chapitre II

MATERIEL ET METHODES

Chapitre III

RESULTATS : Les observations cliniques
A - Malades hospitalisés - observation n° 1 à 5
B - Malades non hospitalisés - observation n° 6 à 17

Chapitre IV

DISCUSSION :
I – CLINIQUE :
A - Synthèse du tableau clinique
B - Facteurs de variation de l'atteinte
C - Comparaison avec les intoxications de la littérature
II – HISTOLOGIQUE :
A - Etude des 5 P.B.R.
B - Comparaison avec les études histologiques de la littérature
III – EXPERIMENTALE
A - Revue de la littérature
B - Essais préliminaires avec C. Splendens
C - Discussion
D - Etude chimique
IV – PATHOGENIE – PROPOSITIONS THERAPEUTIQUES
A - Pathogénie
B - Propositions thérapeutiques

Chapitre V

CONCLUSIONS

Chapitre VI

BIBLIOGRAPHIE

CHAPITRE I.

- INTRODUCTION
- HISTORIQUE
- PLACE DES CORTINARIUS SPLENDENS R. HY DANS LA NOMENCLATURE
- DESCRIPTION DE CORTINARIUS SPLENDENS R. HY.

INTRODUCTION

Jusqu'en septembre 1979, le champignon CORTINARIUS SPLENDENS R. HY, était considéré par tous les manuels comme comestible, mais sans "intérêt culinaire".

Une famille ramasse pendant le week-end du vendredi 7 et samedi 8 septembre 1979, une grande quantité de champignons, dans un bois à proximité de Servoz (Haute-Savoie). Ce bois, situé à 850 m. d'altitude, est une sapinière entourée de feuillus.

La cueillette, abondante, se compose de :

- Lactarius deliciosus Fr.
- Laccaria amethystina (Boltoneex Hooker) Murr
- et ce qui est pris pour Tricholoma equestre S. L, mais qui se révélera au cours de l'enquête toxicologique être un cortinaire : CORTINARIUS SPLENDENS R. HY.

Les champignons seront consommés cuits, en mélange, et à plusieurs repas successifs par 17 personnes. Cette ingestion de champignons réputés comestibles, va entrainer une intoxication collective (familiale) se révélant par une insuffisance rénale aigue d'apparition tardive, et d'intensité variable.

Il s'agit, à notre connaissance, des premiers cas d'intoxications par cortinarius splendens R. Hy rapportés dans la littérature.

L'objectif de ce travail est de :

1) Préciser la symptomatologie clinique, l'éventuelle gravité fonctionnelle rénale de l'intoxication, et de les comparer à celles d'intoxication de même type, par d'autres espèces de cortinaires.

2) A l'aide d'une étude histologique humaine, et des études expérimentales chez l'animal, émettre quelques hypothèses sur les mécanismes d'action et la nature du toxique.

*

HISTORIQUE

Les nombreuses espèces appartenant au genre cortinarius ont toujours été considérées comme comestibles jusqu'en 1952 où, à la suite de nombreux empoisonnements survenus en Pologne, GRZYMALA (16) découvre que le responsable est **Cortinarius Orellanus Fr.** et que son intoxication est caractérisée par une insuffisance rénale aigue d'apparition tardive après l'ingestion, accompagnée parfois d'une atteinte hépatique.

Plusieurs études expérimentales (5) (14) (15) (29) (30) (31) (32) (33) (34) (35) (36) (37) (38) (46) que nous décrirons, ont confirmé sa toxicité rénale et celle d'espèces voisines : Cortinarius Speciosissimus, C. Orellanoïdes, C. Cinnamomeus, C. Malicorius, C. Phoeniceus, C. Sanguineus, C. Gentilis, C. Limonius.

D'autres cas d'intoxications humaines de ce type ont été décrits :

- en 1974 en Finlande avec Cortinarius Speciosissimus (18)
- en 1975 en Alsace avec Cortinarius Orellanus Fr. (25)
- en 1976 en Suisse avec Cortinarius Orellanus Fr. (7) (24)
- en 1978 en Allemagne avec Cortinarius Orellanus Fr. (8)

Les biopsies de tous les malades ont montré qu'il s'agissait d'une néphrite tubulo-interstitielle ainsi que les études expérimentales chez l'animal précédemment citées.

Mais la variété qui nous intéresse : Cortinarius Splendens R. Hy, n'avait jamais jusqu'à maintenant été considérée comme toxique. Plusieurs mycologues parisiens en avaient d'ailleurs consommé (mais à un seul repas, et en très faible quantité pour les goûter), sans avoir jamais présenté aucun trouble apparent. Une légère atteinte rénale a pu cependant passer inaperçue .

*

PLACE DE CORTINARIUS SPLENDENS R. HY DANS LA NOMENCLATURE.

Le genre Cortinarius ne pose pas de problème du point de vue de sa délimitation vis-à-vis des autres genres d'Agaries. Malheureusement c'est celui dans lequel on a décrit le plus grand nombre d'espèces. En effet la couleur est très variable, et pour une même espèce, elle peut varier selon l'âge ou l'état d'hydratation du sujet, d'où les difficultés de détermination, même pour les spécialistes, de ce genre réputé difficile.

Ce genre a été divisé en six sous-genres par KÜHNER et ROMAGNESI (1952) (22) :

- Myxacium
- Phlegmacium
- Inoloma
- Dermocybe
- Telamonia
- Hydrocybe

Actuellement à la suite de SINGER (43) on adopte la classification suivante, que nous suivrons :

Famille : CORTINARIACEAE
Tribu : CORTINARIEAE
Genres : Cortinarius et Dermocybe.

Il est à noter que la division en 2 genres Cortinarius et Dermocybe n'est pas admise par tout le monde . . .

Quoiqu'il en soit, nous adopterons comme référence, la flore de MOSER (1967) (27) qui fait autorité pour les espèces d'Europe.

Dans cette flore Cortinarius Splendens R. Hy est classé dans

le genre : Cortinarius
sous-genre : Phlegmacium
section : Scauri
sous-section : Orichalcei

Une espèce très voisine est Cortinarius Vitellinus Mos. (Cortinarius Splendens Var. Majusculus Kühner), espèce un peu plus robuste. La distinction entre les deux espèces est parfois difficile mais elles sont toxiques toutes les deux.

DESCRIPTION DE CORTINARIUS SPLENDENS R. Hy (27)

Il s'agit d'un champignon que l'on trouve surtout dans les bois feuillus, rarement sous les conifères.

Le **chapeau** est jaune doré dans la jeunesse, mais devient plus ou moins brun rouge à partir du centre en vieillissant, moucheté de petites mèches brun rouge, pourpre ou pourpre-noir.

Les **lames** sont jaune doré dans la jeunesse puis rouille.

Le **pied**est jaune doré, un peu plus foncé en bas (brun olivâtre)

La **chair** est d 'un magnifique jaune doré à jaune citron.

Les **spores** mesurent au maximum 9 - 12 X 6 - 7 μ .

C'est une petite espèce dont le diamètre du chapeau ne dépasse rarement 6 cm.

Cortinarius vitellinus moser diffère par son habitat sous les conifères, sa taille plus élevée (le diamètre du chapeau pouvant atteindre 10 cm), la chair du chapeau blanchâtre ou peu colorée. En fait ces caractères sont peu distinctifs, et il existe des intermédiaires.

Pour ces 2 espèces, la confusion est aisée, au moins pour les individus jeunes, avec le **Tricholome Equestre** = Tricholoma flavovirens, ce qui a été le cas dans l'intoxication que nous rapportons.

CHAPITRE II.

MATERIEL ET METHODES

MATERIEL ET METHODES

Nous disposons pour ce travail de :

- 17 observations cliniques dont 5 ont été recueillies lors d'une hospitalisation.
- 5 documents histologiques (P.B.R. des 5 malades hospitalisés).
- 4 explorations fonctionnelles rénales pratiquées 3 mois après l'intoxication.
- Un essai d'expérimentation animale pratiqué par Mr GERAULT à l'hôpital Desgenettes.

Nous étudierons successivement ces documents, en les analysant, puis en les comparant aux intoxications du même type (par des cortinaires d'espèces voisines) rapportées dans la littérature.

CHAPITRE III.

RESULTATS : LES OBSERVATIONS CLINIQUES

A – MALADES HOSPITALISES : Observations n° 1 à 5

B – MALADES NON HOSPITALISES : Observations n° 6 à 17

RESULTATS : Les observations cliniques :

A. Malades hospitalisés :

- observation n° 1
- " n° 2
- " n° 3
- " n° 4
- " n° 5

B. Malades non hospitalisés :

- observation n° 6
- observation n° 7
- observation n° 8
- observation n° 9
- observation n° 10
- observation n° 11
- observation n° 12
- observation n° 13
- observation n° 14
- observation n° 15
- observation n° 16
- observation n° 17

OBSERVATION n° 1 — Madame J. V...

Résumé — *Insuffisance rénale (avec azotémie à 20,3 mmoles/l et créatinémie à 386 µmoles/l) spontanément régressive en 5 jours.*

— *séquelles : 3 mois plus tard : amputation de 30 % des fonctions rénales.*

Madame J. V..... âgée de 49 ans (née le 13.09.1930) est hospitalisée à la Clinique du Tonkin (Dossier n°79 136 98) le 19 septembre 1979 pour IRA avec hyperazotémie à 18,5 mmoles/l.

Antécédents :

— Coliques néphrétiques avec infection urinaire, sans protéinurie connue.

Histoire actuelle :

— Madame J. V... fait 4 repas successifs de champignons : le samedi 8 septembre au soir, le 9, le 10 et le 11 septembre à midi.

Dès le 11 septembre, elle se plaint de :

- lombalgies
- nausées
- sensation de soif et polydypsie
- épigastralgies et douleurs abdominales diffuses
- sensation de "goût de fer" dans la bouche et de crampes dans les mains et les pieds.

Le mercredi 19 septembre (soit 11 jours après la 1ère prise), l'azotémie de Mr D. V..., son mari étant à 40 mmoles/l, on pratique chez elle le même examen :

- azotémie = 18,5 mmoles/l

Elle est alors hospitalisée.

Elle se plaint toujours des mêmes symptômes.

A l'examen :

- La TA est à 13
- L'examen est normal en dehors d'un foie sensible à 1 travers de doigt.

Biologiquement : (cf. courbes) pendant son hospitalisation :

- L'azotémie a plafonné le 19 septembre (11ème jour) à 20,3 mmoles/l mais est revenue rapidement en 5 jours à 9 mmoles/l sous diurèse forcée.
  Le 28 septembre (19ème j.), l'azotémie est à 8,1 mmoles/l
- La créatinémie a plafonné le 21 septembre (13ème jour) à 386 µmoles, mais à la sortie de la malade, le 25 (17ème jour), elle était encore à 281 µmoles/l, mais le 28 à 104 µmoles/l.
- La diurèse s'est maintenue avec une polyurie de 5 l contemporaine de la chute de l'azotémie.
- L'élimination d'azote urinaire est à 272 mmoles/24 h le 21 septembre et à 450 mmoles /24 h le 22 septembre.
- L'albuminurie a atteint 5,4 g/24 h le 21 septembre (13ème jour).
- Au Compte d'Addis le 20 septembre : GR : 640/mn
  GB : 7 200/mn

- Les transaminases hépatiques étaient normales le 21 et le 22,
  le taux de prothrombine à 88 %, mais les phosphatases alcalines à 110 u. (N ⩽ 85 u.) le 21 septembre.
  la bilirubinémie est restée normale.
- Les PDF sont inférieurs à 10 γ/ml le 20 septembre.
- La VS est à 45 % à la 1ère heure le 22 septembre.
- A l'électrophorèse des protéines le 21 septembre :
  Alb = 53 % α_1 = 4 % α_2 = 12 % β_1 = 14 % γ = 17 %
- Le bilan d'hémolyse est normal le 24 septembre.
- La NF est restée normale pendant son séjour, en dehors d'une légère monocytose le 21 septembre.
  GR = 4 700 00 GB = 7 300 PN = 70 % L = 16 %
  M = 14 % Plaquettes = 200 000 Hb = 14,5 g/100 ml

– Une gastroscopie a été pratiquée le 25 septembre en raison de la persistance des vomissements et douleurs épigastriques. Elle confirme l'intégrité gastroduodénale et les biopsies sont normales.

P.B.R. :

- Faite le 21.9.79, soit 13 jours après le début de l'intoxication.

Biopsie du 21.9.79

VESCO Jacqueline - BW 12

Fragment cortical profond et médullaire.

9 sections glomérulaires examinées

Mésangium épaissi de façon diffuse ++, augmentation de la substance membranoïde, pas de dépôts en microscopie optique.

Nécrose épithéliale partielle, quelques grains brunâtres intracytoplasmiques.

TUBES :

Lésions prédominantes : +++

. au niveau de la corticale : beaucoup de tubes contournés proximaux ont une bordure en brosse conservée mais un cytoplasme très granuleux.
Nécroses cellulaires isolées ++ parfois de type acidophile
Picnoses nucléaires ++
Cellules desquamées ++
Surtout présence de nombreux pigments intracytoplasmiques jaune safran ou plus ocré en grains ou en amas de grains entourés d'un halo clair dans les tubes contournés proximaux et parfois dans les tubes contournés distaux.

. au niveau de la médullaire : pigments moins importants retrouvés dans les anses de Henlé.
Cylindres +++ constitués de cellules desquamées, certaines contenant des pigments, ou parfois masses amorphes faiblement pigmentées et substance fibrillaire évoquant de la fibrine.
Mitoses +
Altération des tubes collecteurs avec anisocaryose et mitoses.

TISSU INTERSTITIEL :

Sclérose corticale +
Sclérose médullaire ++ contenant parfois quelques masses pigmentaires sans doute par suite de rupture tubulaire.
Oedème local ++
Infiltration interstitielle inflammatoire polymorphe + : parfois plasmocytes +:deux granulomes à prédominance polynucléée au voisinage d'une artère arquée et d'artérioles ; quelques éosino anciens.
Petites suffusions hémorragiques médullaires +

VAISSEAUX :

Une section d'artère arquée avec endartérite fibreuse oblitérante circonférentielle ++
Nombreuses sections artériolaires avec média normale ou hyperplasique par gonflement cellulaire.
Basales épaissies ++
Hypertrophie des noyaux de l'endothélium +
Un thrombus veineux au niveau d'une veine interlobulaire.

CONCLUSION :

Néphrite tubulo-interstitielle +++
On retiendra l'abondance des pigments intracytoplasmiques de type lipofuscines , l'existence d'une thrombose veineuse et de petites suffusions hémorragiques au niveau de la médullaire.

Anatomie Pathologie - Compte rendu d'Immunofluorescence.

Blanc : 6 glomérules.
Sur les lames blanches, sans application d'anti-sérum, nombreux grains autofluorescents dans les tubes contournés proximaux et dans les tubes contournés distaux présentant une autofluorescence jaune ou plus nettement orangée, soit diffus, soit en gros amas +++
Présence de mêmes grains au niveau d'un thrombus.

IgA : Traces glomérulaires - rares cylindres.

IgG : 0

IgM : Traces glomérulaires.

IgD : 0

IgE : 0

Kappa : 0. Rares cylindres.

Lambda : 0 sauf quelques flaques dans l'espace urinaire de 3 glomérules sur 6.
Quelques gros cylindres.

Fibrinogène : Traces le long de l'endothélium vasculaire.

C 3 : 0, + le long de certaines membranes basales tubulaires
Vaisseaux +

C 4 : 0

C 1q : 0. Quelques traits dans deux artérioles afférentes.

Properdine :

Autres :

CONCLUSION : Pas de dépôts glomérulaires significatifs.
A retenir la présence de C3 vasculaire et de l'abondance des grains autofluorescents notamments dans les tubes contournés proximaux.

Signature :

Evolution :

1) 3 mois après :

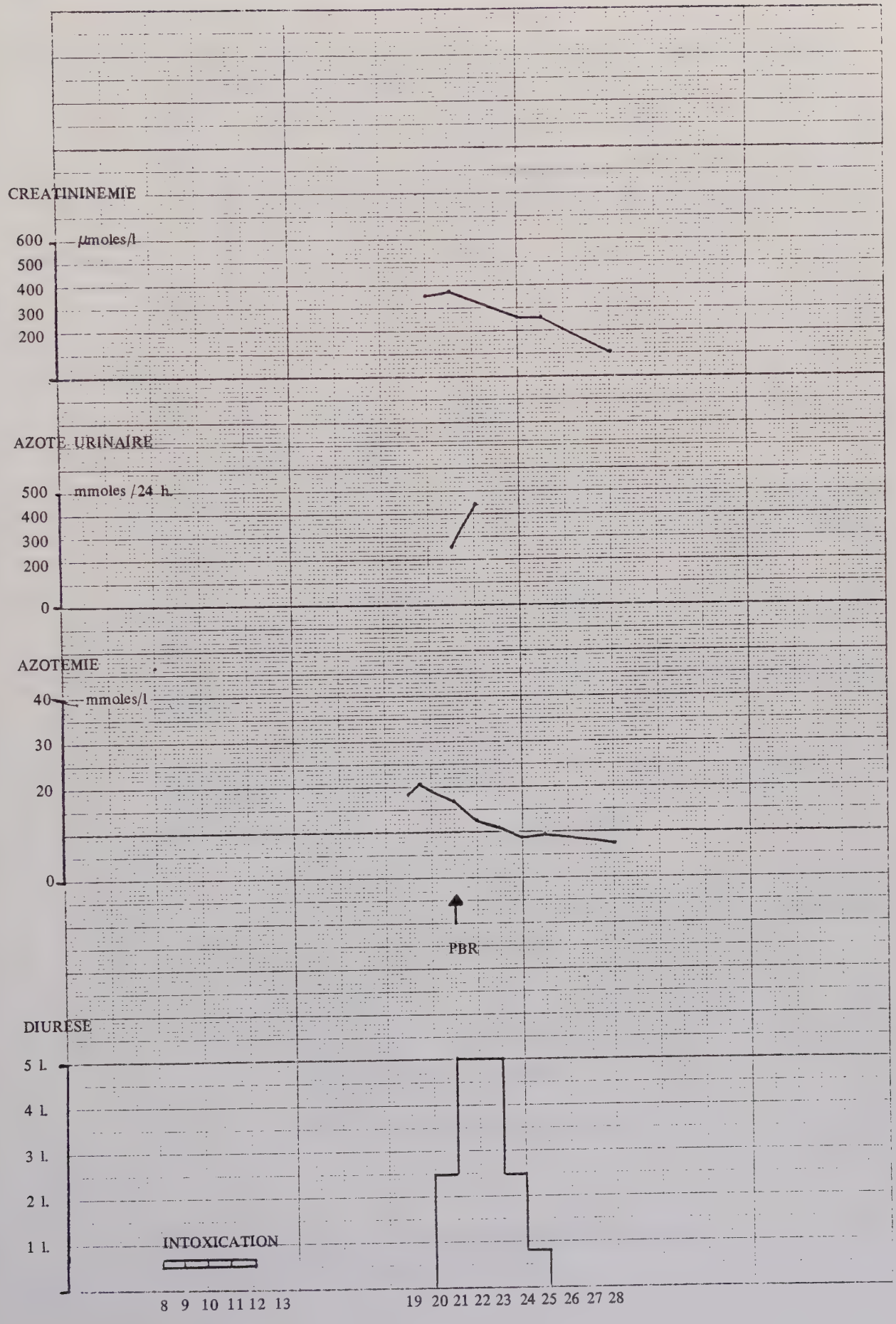
- La malade a été revue 3 mois après, le 21 décembre 79.
  Elle va bien, ne se plaint de rien, et a retrouvé l'appétit.
  La TA est à 15,5/9,5.
- Pendant ces 3 mois une surveillance biologique a été pratiquée :
  urée : 5,5 mmoles/l.
  créatinine : 115 µmoles/l et 97,3 µmoles/l
  Albuminurie : 0
  Electrophorèse des protéines normales.
  Clearance de la créatinine : 73 ml/mn puis 52 avec débit insuffisant (1,4 ml/mn).
- Epreuves de grandes clearances le 3/12/79.
  amputation de 30 %des fonctions rénales :
  - clearance glomérulaire : 1,21 ml/s
  - clearance du PAH : 5,41 ml/s
  - cléarance de l'urée : 0,85 ml/s
  - clearance de la créatinine : 1,60 ml/s
  - urée sang : 5,50 mmoles/l
  - Créatinine sang : 119 µmoles/l
  - Débit urinaire moyen : 0,071 ml/s
  - Fraction filtrée : 0,22

La FF élevée confirme l'atteinte tubulo-interstitielle.

2) Un an après : le 22 septembre 1980

- Albuminurie : 0 g/24 h.
- Compte d'Addis :
  - 9.100 GR/mn
  - 18.300 GB/mn.
- Clearance de la Créatinine :
  - Créatinine sérique : 103,5 mmoles/l.
  - Clearance de la créatinine : 71 ml/mn
    mais débit de 0,6 ml/mn

OBSERVATION n° 1 – Madame J. V...



OBSERVATION n° 2 — Madame D. P. . .

Résumé — *Insuffisance rénale (avec azotémie à 27,6 mmoles/l et créatininémie à 6.19 µmoles/l) spontanément régressive en 11 jours.*

— *Séquelles : 3 mois plus tard : baisse de la clearance du PAH.*

Madame D. P... âgée de 37 ans (née le 2.03.42) est hospitalisée à la Clinique du Tonkin (Dossier n° 79 137 30) le 21 septembre 79 pour IRA.

Antécédent :

- RAA
- Sciatique récente.

Histoire actuelle :

— Madame D. P... a fait 2 repas seulement de champignons, mais constitués essentiellement de cortinaires splendens.

Dès le jeudi 13 elle présente une polyuropolydypsie.

Le vendredi 14 septembre, elle se plaint d'asthénie, hépatalgies et lombalgies.

Le dimanche 16 : sensation de malaise ("Sueurs froides", asthénie), céphalées, "impression d'oreille bouchée".

Ayant la notion d'intoxication par ces champignons dans la famille V..., elle est hospitalisée à Annemasse où le seul traitement entrepris est une réhydratation.

Le 18 septembre : bilan pratiquement normal (en-dehors d'une petite hypokaliémie)

Azotémie : 6,51 mmoles/l.

On élimine une cholécystite évoquée en raison de douleurs abdominales et d'un taux de GB à 11.300.

Mais le 20 septembre : 10 jours après l'ingestion :

- urée : 16,7 mmoles/l.
- créatinine : 619 µmoles/l
- urée urinaire à 50 mmoles/l (mais on ne connait pas la diurèse).

Le 21 septembre : la malade est transférée à Lyon pour IRA.
A cette date elle se plaint de :

- anorexie
- nausées
- épigastralgies
- douleurs, coliques, diarrhées
- lombalgies
- paresthésies des membres inférieurs.

A l'examen :

- TA à 13/7
- ROT polycinétiques et trépidation épileptoïde de la rotule.
- Pas de BBK (signes disparus le lendemain).

Biologiquement : (cf. courbes)

- L'azotémie culmine le 21 septembre à 27,6 mmoles/l puis se normalise en 12 jours.
- La créatininémie a chuté progressivement, mais était encore à 176 µmoles/l le 6 octobre (24ème jour).
- Il y a eu conservation de la diurèse au-delà de 1,3 l avec une polyurie de 6 l contemporaine de la chute de l'azotémie.
- L'élimination d'azote urinaire a repris progressivement.
- L'albuminurie a atteint 3,6 g/24 h le 26 septembre (14ème jour).
- Le compte d'addis est resté normal jusqu'au 1er octobre où l'on note une leucocyturie à 21.200 contemporaine d'une infection urinaire.
- On note une hyperuricémie à 480 mg/l le 29 septembre.
- Il ne semble pas y avoir eu d'atteinte hépatique biologique : les transaminases et la bilirubinémie sont restées normales le 18/9, 26/9 et 5/10, le taux de prothrombine à 100 %. Mais les phosphatases alcalines étaient à 121 u. le 26 septembre.
- Les PDF sont subnormaux le 26 septembre à 40 γ/ml
- La VS est à 35 % à la 1ère heure le 26 septembre.
- A l'Electrophorèse des protéines le 27 septembre :
  Alb : 57 % α_1 : 4 % α_2 : 10 % β : 10 % γ : 19 %
- La NF est restée normale jusqu'au 6 octobre où on note quelques anomalies : anémie et légère monocytose
  GR : 3.800.000 GB : 9.700 PN : 67 % PE : 3 % L : 13 % M : 17 %
  hb : 11,6 g/100 ml Plaquettes : 400.000
- L'oesogastroscopie pratiquée en raison de violentes douleurs épigastriques est normale en-dehors d'une malposition cardiotubérositaire.
- On note une légère hyperthermie à la fin du séjour, contemporaine de l'infection urinaire.

PBR :

Pratiquée le 20 octobre (20ème jour).

Biopsie du 2.10.79
PIOT Daniel - BW 56

Un fragment cortical.
Un fragment médullaire avec présence de tissu papillaire.

17 sections glomérulaires examinées.
4 avec thrombose de l'artériole afférente.
1 avec exudats fibrineux en croissant dans l'espace urinaire.
Pour tous les glomérules, mésangium épaissi de façon diffuse + par augmentation de la substance membranoïde.
Deux polynucléaires éosinophiles dans un glomérule.

TUBES :

Lésions prédominantes : +++

. au niveau de la corticale : desquamation des bordures en brosse ++dans les tubes contournés proximaux.
Néphrose osmotique focale +
Nécroses ++
Cellules desquamées ++
Quelques cylindres amorphes discrètement pigmentées.
Pigments intracytoplasmiques + dans certains tubes aux amas volumineux.
Dans les tubes contournés distaux

Quelques gros grains intracytoplasmiques.
Signes de régénération ++ avec cellules basophiles, mais mitoses rares.
. au niveau de la papille : cylindres épithéliaux ++

TISSU INTERSTITIEL :

Sclérose diffuse corticale ++ dense mais parfois dissocié par un oedème.
Sclérose médullaire dense ++ surtout au niveau de la papille.
Infiltration cellulaire avec fibrocytes +
Trois amas de cellules polymorphes : deux anciens, un récent à prédominance mononucléée lymphocytaire, quelques rares plasmocytes, rares débris nucléaires ou polynucléaires altérés; quelques éosino.

VAISSEAUX :

Une artère interlobulaire normale.
Artérioles avec aspect oedémateux : média ++
Basales épaissies +
Gonflement de l'endothélium +
Quelques microthromboses.

CONCLUSION :

Néphrite tubulo-interstitielle +++. On retiendra l'importance des nécroses cellulaires et la présence de quelques microthromboses, d'une exudation de fibrine discrète, de grains intra cytoplasmiques évoquant des lipofuscines en quantité modérée.

Evolution :

– La malade a été revue *3 mois après* le 14 décembre :
Elle va bien, a repris son activité, mais se plaint d'une lassitude rapide, d'anorexie, de céphalées. (Elle a présenté un épisode de migraine), de difficultés de mémoire, et de précordialgies à type de piqûres.

La TA est à 14,5/9.

– Biologiquement :

.clearance de la créatinine : 74 ml/mn
.créatinine : 105 µmoles/l
.urée : 3 mmoles/l
.VS à 4 mm à la 1ère heure, 11 mm à la 2ème heure.
.Addis normal.
.Pas d'infection urinaire.
.Albuminurie/24 h : 0

.Aux épreuves de grandes clearances : le 10.12.79.

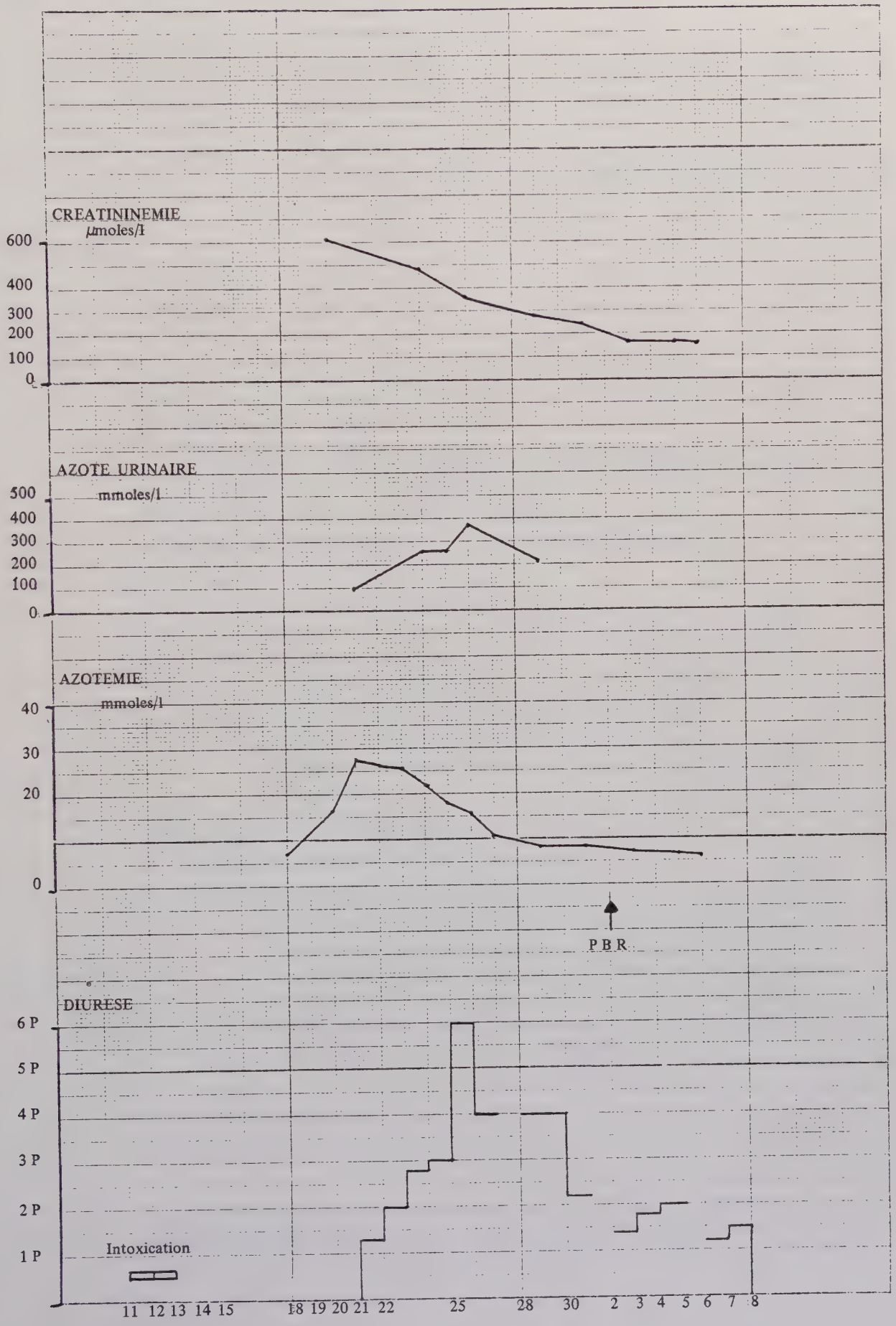
.Filtration glomérulaire : 1,66 ml/s
.clearance du PAH : 8,08 ml/s
.clearance de l'urée : 0,97 ml/s
.clearance de la créatinine : 1,65 ml/s
.Urée sang : 3,50 mmoles/l.
.créatinine sang : 97 µmoles/l
.FF : 0,21
.D.U.M : 0,059 ml/s.

La FG est normale, mais la clearance du PAH un peu basse donc la FF élevée, ce qui signe l'atteinte tubulo-interstitielle.

—*Un an après ;* le 11.10.80 :

.Albuminurie : 0
.Au compte d'Addis : GR : 770/mn
GB : 2.300/mn
.la VS et la NF sont normales.
.Urée : 3,67 mmoles/l.
.Créatinine : 115 µmoles/l
.clearance de la créatinine : 60 ml/mn (mais débit de 0,76 ml/mn).

OBSERVATION N° 2 – Mme D.P.. . . .



OBSERVATION n° 3 – Monsieur D. V...

Résumé – Insuffisance rénale aigue à diurèse conservée traitée par 4 EER en 23 jours.
– Séquelles : 3 mois plus tard, amputation de 50 %des fonctions rénales.

Monsieur D. V... ingénieur de 50 ans (né le 16.02.29) est hospitalisé à la Clinique du Tonkin (Dossier n° 79 135 34) le 14 septembre pour suspicion d'appendicite.

Antécédent :

- HTA connue et traitée depuis 8 ans
- créatininémie à 20 mg/l en 1971. (soit 176,9 µmoles/l).

Histoire actuelle :

- Il consomme des champignons aux repas du 8 septembre au soir, 9 septembre, 10 septembre et 11 septembre à midi.

Le 12 septembre apparition de quelques vomissements, anorexie, douleurs abdominales prédominant aux fosses iliaques, diarrhées, lombalgies et hoquet. Il se plaint aussi d'insomnie et polyuropolydypsie.

Le malade est alors hospitalisé pour éliminer une appendicite.

A cette date :

- la TA est à 15,5/9,5
- l'azotémie est déjà à 14,3 mmoles/l
- la diurèse normale à 1,2 l
- à la NF:leucocytose à 12.100 avec 82 % de PN
- les transaminases et la bilirubine sont normales.
- ainsi que l'amylasémie et l'amylasurie.
- l'écho pancréatique montre un aspect évocateur d'oedème pancréatique.

Puis la situation biologique s'aggrave :

le 17 septembre l'azotémie est à 29 mmoles/l

le 18 septembre à 34,4 mmoles/l avec une créatininémie à 1220 µmoles/l

- la diurèse en baisse à 750 cc
- apparition d'une albuminurie à 2,02 g/24 h et d'une glycosurie à 0,15 g/24 h (alors que la glycémie est normale).
- Diminution de l'élimination d'azote urinaire à 62 mmoles/24 h
- Au compte d'Addis GR : **47 000**/nn
  GB : **382 000**/nn

le 19 septembre l'azotémie étant à 40,8 mmoles/l, une 1ère EER est pratiquée.

Les vomissements persistent, et dans l'après-midi apparaissent des hématémèses et mœlenas

La gastroscopie montre une œsophagite ulcérée diffuse et hémorragique sur malposition cardiotubérositaire et endobrachyoesophage. L'hémorragie a été rapidement enrayée par le traitement (Tagamet, Milide, Phosphalugel).

Evolution pendant l'hospitalisation :

- L'intolérance alimentaire persistera jusqu'au 24 septembre.
- La persistance de l'IRA à diurèse conservée (mais faible au début entre 0,6 et 1l) nécessitera la réalisation de 4 EER pendant ses 26 jours d'hospitalisation. (cf. courbes).
- La créatininémie a progressivement diminué pour atteindre 266 µmoles/l, le jour du départ.
  Le 8 septembre la clearance de la créatinine était à 34,2 ml/mn pour un débit de 2,95 ml/mn.
- La **diurèse** s'est maintenue et n'a jamais été inférieure à 600 cc, elle a atteint puis dépassé 1000 ml à partir du 22 septembre (14ème jour).
- **L'élimination d'azote urinaire** est restée basse (160 µmoles/24 h) jusqu'au 22 septembre, puis s'est progressivement accrue pour atteindre 714 µmoles/24 h le 1er octobre.
- **L'albuminurie** a été maximale à 2,02 g/24 h le 17 septembre et a diminué progressivement en 26 jours, pour être nulle le jour du départ.
- **La glycosurie** (aux environs de 15 mmoles/24 h alors que la glycémie était normale) notée le 17 et le 19 septembre avait disparu le 21 septembre.
- **Le bilan hépatique** est toujours resté normal sauf le 28 septembre où les SGPT sont à 21U(N : 17) et les γGT à 151U (N : 65). Le taux de prothrombine n'a jamais été inférieur à 73 % le 20 septembre.
- **Les PDF** ont été noté à 520 γ/ml le 20 septembre, avec un fibrinogène à 3,4 g/l, et des plaquettes à 220.000.
- **A l'électrophorèse des protéines** le 20 septembre :

  Alb : 56 % α_1 : 7 % α_2 : 14 % β : 12 % γ : 11 %

- A la **NF** : la leucocytose à PN maximale le 20 septembre (GB : 14.800 avec 82 % PN) a disparu en 11 jours mais le 4 octobre on note une anémie et une légère monocytose.

  GR : 3 690 000 GB : 8.900 PN : 66 % PE : 3 %
  hb : 11 g/100 ml PB : 1 % L : 15 % M : 15 %

- Une **UIV** pratiquée le 8 octobre montre des reins un peu augmentés de volume, avec un léger retard d'excrétion.

PBR : faite le 8 octobre (1 mois après l'intoxication).

Biopsie du 8.10.79
VESCO Denis - BW 72.

Petits fragments sous capsulaires.
14 sections glomérulaires examinées : 5 sclérosées, une thrombosée, 8 avec :
Anses capillaires dilatées, bourrées d'hématies
Cellules épithéliales et parfois cellules endothéliales vacuolaires
4 capsules épaissies + de façon segmentaire.

TUBES :

Lésions importantes ++
Néphrose osmotique ++
Dystrophie épithéliale ++
Nécroses +
Cellules desquamées +
Une mitose
Granulations intracytoplasmiques + au niveau des tubes contournés proximaux

Cylindres fibrineux et granuleux +
Une microcalcification.

TISSU INTERSTITIEL :

Sclérose parfois dense ++ avec fibrocytes ou scléro-oedème focal ++
Infiltration inflammatoire ++ lymphoplasmocytaire en amas assez extensifs avec plasmocytes très basophiles, quelques polynucléaires et de rares éosinophiles.

VAISSEAUX :

Lésions importantes +++
Une artère interlobulaire avec endartérite fibreuse.
Nombreuses coupes artériolaires avec média hyperplasique et vacuolaire ++
Basales épaissies ou dépôts sous-endothéliaux ++
Endothélite ++
Deux thromboses pariétales.

CONCLUSION :

Néphrite tubulo-interstitielle +++
On retiendra l'existence de quelques thromboses, d'une exudation de fibrine discrète témoignant de troubles de la coagulation, l'importance des nécroses cellulaires et de l'infiltration inflammatoire, la présence de grains lipofusciniques en quantité modérée de taille très variée et très localisés.

Anatomie Pathologie - Compte-rendu d'Immunofluorescence

Blanc : 7 glomérules.
Sur les lames blanches, sans application de sérum, présence de grains autofluorescents surtout dans les tubes contournés proximaux de tailles différentes et de colorations jaune à orangée ++

IgA : Traces glomérulaires, cylindres +.
Quelques cellules isolées du tissu interstitiel présentent des dépôts en petits grains évoquant des plasmocytes.

IgG : 0

IgM : Traces le long de l'endothélium vasculaire.
Quelques cylindres.

IgE : Pas de dépôts glomérulaires et présence de cellules contenant des grains fluorescents (plasmocytes)

Kappa : 0. Quelques cylindres.

Lambda : 0. Quelques cylindres.

Fibrinogène : Traces le long des membranes basales glomérulaires.

C 3 : + en grains mésangiaux au pôle vasculaire et parfois le long des membranes basales. Vaisseaux ++

C 4 : 0

C 1q : 0

Properdine :

Autres :

CONCLUSION : On retiendra la présence de cellules à IgE dans le tissu interstitiel qui, associée aux constatations faites en MO..qui évoquent la possibilité d'un mécanisme immunoallergique.
Dépôts de C3 dans les vaisseaux en rapport avec l'HTA.

Signature. :

Evolution à distance :

1) Monsieur D. V... a repris ses activités professionnelles 1 mois après sa sortie, et a été revu *2 mois après* en décembre :

Il se plaint d'asthénie.

La TA est à 14,5/9 avec 2 comprimés de SECTRAL/j.

– Depuis son hospitalisation des examens ont été pratiqués à plusieurs reprises en ambulatoires :

Urée en mmoles/l	9,33	8,33	10,66	9,5	8,66
Créatinine en µmoles	218	173,4	204,4	206	
Albuminurie	0	0			

Pas d'infection urinaire.

Au compte d' Addis : GR : **10 200**/mn
GB : 2.560/mn

Clearance de la créatinine :
- 43 ml/mn (mais débit : 1,7 ml/mn)
et - 59 ml/mn (débit de 1,3 ml/mn)

A l'électrophorèse des protéines, les α_2 étaient encore augmentées en novembre, mais normalisées en décembre.

NF : GR : 4 010 000
GB : 10.300
hc : 35 %
hb : 11,5 g/100 ml
T. Proth : 76 %

– Aux épreuves de grandes clearances pratiquées le 3/12/79

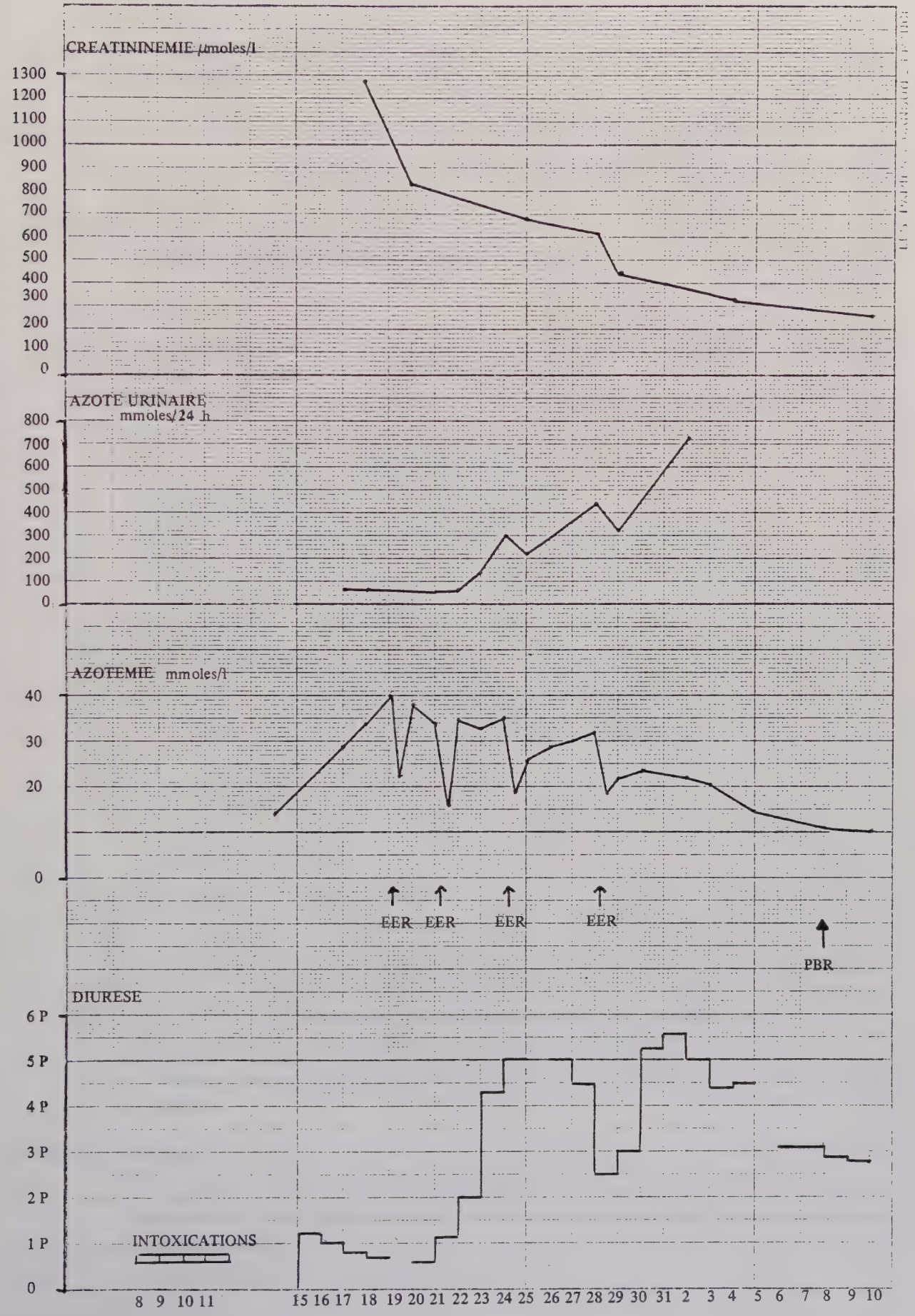
- clearance du polyfructosan : 0,83 ml/s
- clearance du PAH : 3,76 ml/s
- clearance de l'urée : 0,48 ml/s
- clearance de la créatinine : 0,94 ml/s
- Urée sang : 10 mmoles/l
- Créatinine sang : 230 µmoles/l
- FF : 0,22
- D.U.M. : 0,042 ml/s

Au total : amputation de 50 % de la fonction rénale, la fraction filtrée élevée signant bien l'atteinte tubulo-interstitielle.

2) *Un an après :* le 22 septembre 1980 :

- Albuminurie : 0 g/24 h
- Compte d' Addis : 2.290 GR/mn
  2.290 GB/mn
- clearance de la créatinine :
  créatinine sérique : 16,5 µg/l soit 146 µmoles/l
  clearance de la créatinine : 64 ml/mn mais débit de 0,9 ml/mn.

OBSERVATION N° 3 : Mr D.V. . . . .



OBSERVATION n° 4 – Madame B. V...

Résumé – Insuffisance rénale aigue à diurèse conservée, ayant évolué en 38 jours, malgré 15 EER, vers le décès par hématome intra-crânien.

Madame B. V... âgée de 47 ans (née le 14.05.32) est hospitalisée à la Clinique du Tonkin (Dossier n° 79 137 09) le 13 septembre 79, pour gastro entérite.

Antécédents :

Mauvais état général depuis le début du mois.

Histoire actuelle :

Elle consomme des champignons à 3 repas successifs : le vendredi 7 septembre au soir, le samedi 8 au soir et dimanche 9 à midi.

Elle va présenter les 1er symptômes de l'intoxication, avec dès le lundi 10 septembre :

- des douleurs épigastriques

Le mardi 11 : apparition de lombalgies, puis
le mercredi 13 : vomissements et diarrhées
justifient son hospitalisation à l'hôpital Jules Courmont (MBSU)

- Biologiquement ce jour-là (13 septembre) :
  le bilan hépatique est normal
  mais au iono : hypobasémie et azotémie à 24,3 mmoles/l
- Le 15 septembre :
  . la diurèse est en baisse à 600 cc
  . Protéinurie à 1,128g/24 h
  . Baisse de l'élimination d'azote urinaire à 36 mmoles/24 h.
- Le 18 septembre : aggravation majeure avec au iono :

  hc : 0,34 Na : 131 K : 6,1 Bicar : 12 Prot : 98
  urée : 52 mmoles/l

  la diurèse est inférieure à 500 cc.
- Le 19, petite amélioration.
- Mais le 20, nouvelle aggravation avec
  . azotémie à 50,4 mmoles/l
  . acidose métabolique décompensée et hyperkaliémie
- La malade est alors transférée pour EER à la Clinique du Tonkin.
  Quinze séances d'hémodialyses sont pratiquées pendant ses 32 jours d'hospitalisation.

Evolution clinique :

- La diarrhée et les douleurs coliques ont persisté jusqu'au 30 octobre malgré le traitement (Hordenol, et Colimycine : il avait été isolé un staphylocoque aureus dans les selles).
- les lombalgies ont disparu le 30 septembre.

- L'intolérance alimentaire et les vomissements incoercibles ont persisté pendant toute l'hospitalisation, malgré les nombreuses thérapeutiques utilisées (Largactil, Anafranil, Valium) et un aspect oesogastroduodenoscopique normal.
- De plus un hématome du flanc gauche s'est constitué le 26 septembre alors qu'il ne semblait pas exister de troubles de la coagulation (T. Proth : : 100 % fibrinogène : 4,5 g/l le 28 septembre).
- On devait enregistrer 2 discrets mouvements fébriles à 38° les 2 et 6 octobre sans orientation précise, si ce n'est 2 placards inflammatoires.
- Alors que l'I.R. s'améliorait, le 19 octobre apparition de céphalées, état confusionnel et crise comitiale cheirobrachiale.. Etat qui s'est rapidement aggravé, avec déficit hémicorporel gauche puis coma.
  La PL est normale le 19 octobre, mais le 20, elle ramène un LCR très hémorragique :
  . Albumine : 4,80 g/l
  . sucre : 3,8 mmoles/l
  . 315 éléments/mm^3
  dont 90 % de PN et de très nombreuses hématies à majorité intactes.

  A l'artériographie il s'agissait d'un hématome frontal droit massif.
  La malade est décédée le 22 octobre.

Evolution biologique : (Cf. courbe)

- L'**azotémie** atteint un plafond de 52 mmoles/l le 18 septembre (12 jours après la 1ère prise).
- La **créatininémie** atteint 1625 µmoles/l le 19 septembre puis décroît progressivement jusqu'à 493 µmoles/l le 11 octobre, mais est de nouveau à 1305 µmoles/l le jour du décès.
- La **diurèse** n'a jamais été inférieure à 500 cc et a redémarré vers le 12-13 octobre.
- **L'albuminurie** maximale le 15 septembre à 1,128 g/24 h., est encore à 0,19 g/24 h la veille du décès.
- Il n'y a jamais eu de **glycosurie.**
- Le compte d'**Addis** n'a pas été pratiqué.
- Le **bilan hépatique** est normal jusqu'au 28 septembre, où l'on note une petite élévation des SGPT à 28 (N ⩽17) des phosphatases alcalines à 182 (N ⩽ 85) et des SGT à 192 (N ⩽ 65). Ces anomalies ont été retrouvées le 5 et le 16 octobre.
- A l'**électrophorèse des protéines** élévation des α_2 à 14,5 %
- A la **NF** le 21 septembre : anémie et légère monocytose
  (GR : 4 100 000 GB : 5.200 PN : 79 % L : 9 % M : 12 %
  hb: 10,7 g/100 ml).
  qui avaient disparu le 24 septembre.

  La leucocytose à PN n'est apparue que le 28 septembre :

  (GR : 3 560 000 GB : 11.700 PN : 88 % PE : 1 %
  hb : 10,1 g/100 ml L : 8 % M : 3 %)
  a disparu le 3 octobre, puis réapparition d'une leucocytose majeure 2 jours avant le décès
  (GR : 4 580 000 GB : 32.800 PN : 88 % L : 3% M : 9 %)

Biopsie rénale post-mortem.

Biopsie du 22.10.79
VESCO B. - BW 144

Fragment cortical profond

25 sections glomérulaires examinées :

2 glomérules sclérosés
23 glomérules avec :

Mésangium épaissi + de façon diffuse.
Nécrose fréquente des cellules épithéliales, beaucoup de basales glomérulaires étant dénudées. Un aspect de cellules géantes.
Exudations de fibrine dans l'espace urinaire de 4 glomérules.

TUBES :

Néphrose osmotique +++
Aspect de régénérations +
Cylindres fibrineux et épithéliaux +
Microcalcifications + intracytoplasmiques et dans des cylindres probablement sur nécrose cellulaire
Pigments intracytoplasmiques rares dans quelques tubes seulement.

TISSU INTERSTITIEL :

Sclérose avec fibrocytes ++
ou scléro-oedème ponctué de cellules inflammatoires polymorphes.
Deux infiltrats : l'un nettement polymorphe avec de rares éosinophiles l'autre avec plasmocytes + très basophiles.

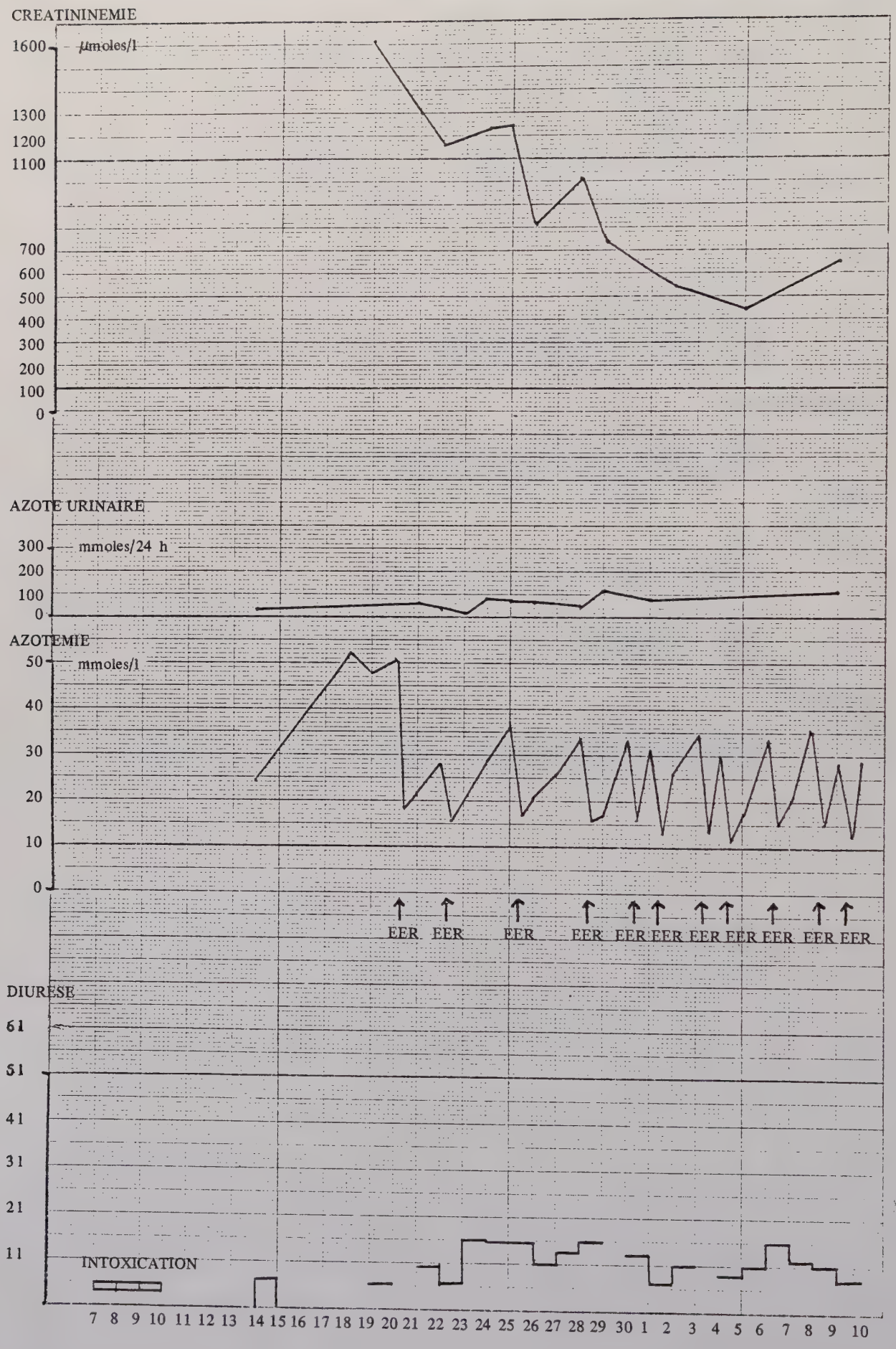
VAISSEAUX :

Une artère interlobulaire avec endartérite fibreuse +++
Un fragment d'artère arquée avec endartérite fibreuse +
Sections artériolaires avec média normale ou hyperplasique avec parfois cellules musculaires vacuolaires.
Basales normales ou épaissies ++
Gonflement des cellules endothéliales + à ++

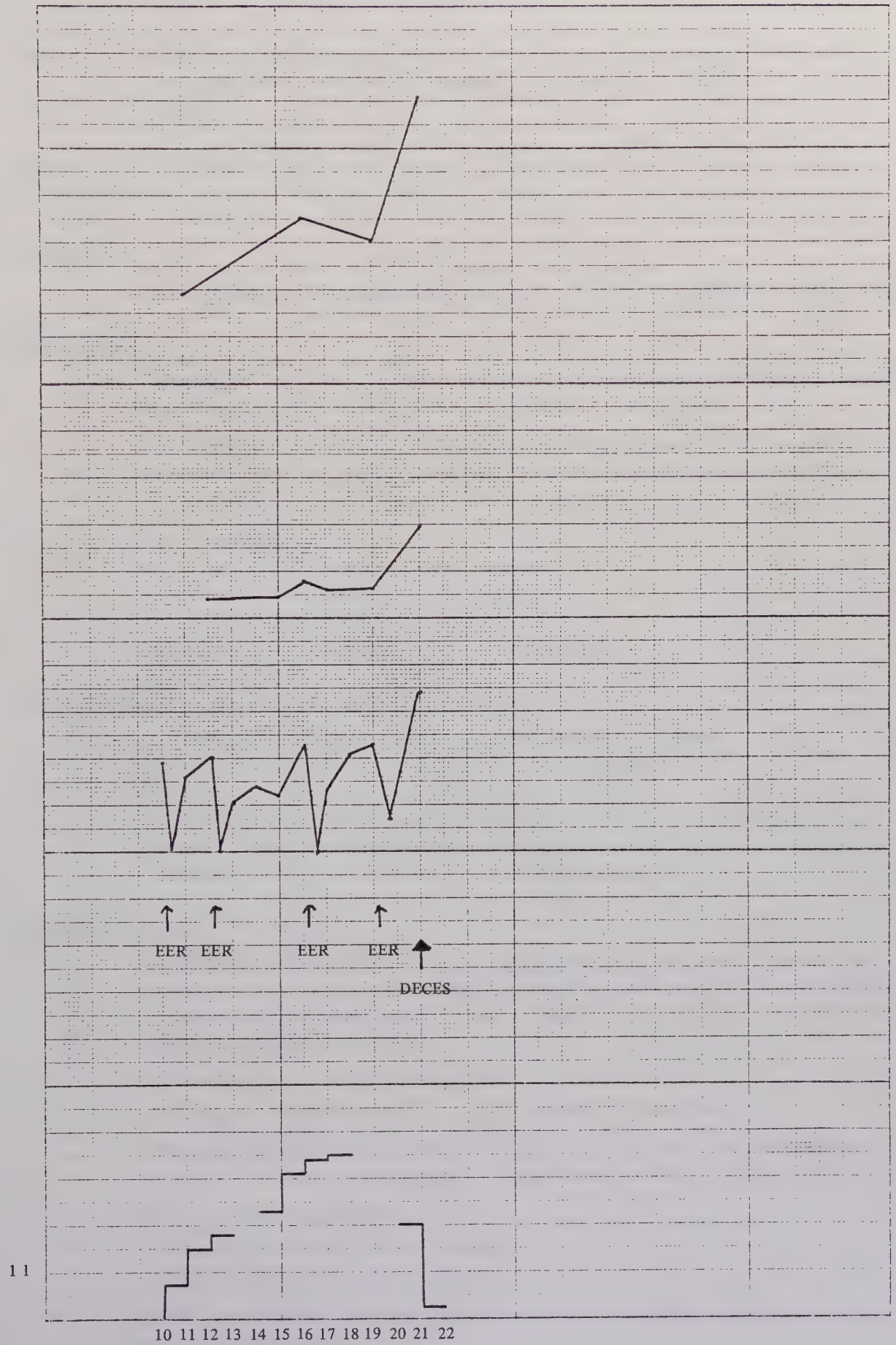
CONCLUSION :

Néphrite tubulo-interstitielle +++
On retiendra la prédominance des lésions de néphrose osmotique sur les lésions de nécrose.
Pas d'examen en immunofluorescence.

OBSERVATION n° 4 — Madame B. V...



OBSERVATION n° 4 – Madame B. V... (suite)



OBSERVATION n° 5 – Madame D. V...

Résumé – *Insuffisance rénale aigue à diurèse conservée ayant évolué après 54 jours d'hospitalisation vers l'IRC terminale, traitée par dialyse ittérative 2 fois par semaine.*

Madame D. V... âgée de 25 ans est hospitalisée le 21 septembre pour IRA avec azotémie à 28 mmoles/l.

Antécédents :

Probable tableau de Pyelonéphrite aigue il y a 10 ans, sans séquelle rénale connue.

Histoire actuelle :

– Madame D. V... a fait 5 repas abondants de champignons le vendredi 7 septembre, samedi 8, dimanche 9, lundi 10 et mardi 11 septembre.

Dès le lundi 10 septembre, elle ressent une sensation de soif intense, puis à partir du mercredi 12 septembre, elle se plaint de lombalgies et épigastralgies.

Le 21 septembre son azotémie étant à 28 mmoles/l, elle est hospitalisée.

Le 22 septembre
- l'azotémie est à 36 mmoles/l,
- la RA à 16
- hyperkaliémie à 5,6

justifiant le traitement immédiat par hémodialyse.

Evolution clinique pendant ses 54 jours d'hospitalisation

- Les lombalgies ont persisté jusqu'au 27 septembre (15 jours)
- la diarrhée et les douleurs coliques jusqu'au 20 octobre.
- les nausées et les vomissements jusqu'au 25 octobre.
- la diurèse (cf courbes) n'a jamais été inférieure à 400 cc, faible pendant les 5 premiers jours, elle s'est maintenue aux alentours de 1 l, 115 /24 h pendant 1 mois, puis elle paraît redémarrer mais sans dépasser 3 l.

Evolution biologique : (cf. courbe).

- **L'azotémie** a été maximale au lendemain de son hospitalisation à 36 mmoles/l Sa réascension très rapide a nécessité une EER quotidienne ou tous les 2 jours pendant plus d'un mois. Après 2 mois l'évolution s'est faite vers l'IR définitive malgré une diurèse abondante.
- **La Créatininémie** a atteint 1548 µmoles/l le 13 novembre.
- **L'élimination d'azote urinaire** n'a jamais dépassé 167 mmoles/24 h
- **L'albuminurie** notée les 1er jours à 0,15 g/24 h a disparu, puis est réapparue à partir du 24 octobre, maximale le 14 novembre à 0,70 g/24 h.
- Il n'y a pas eu de glycosurie.
- Le compte d'Addis n'a pas été pratiqué.
- Le **bilan hépatique** est resté normal.
- La **NF** montre une faible éosinophilie à 8 % et une légère monocytose. Il n'y a pas eu de leucocytose à PN.

ex. : NF le 6/10 : GR : 4 350 000 GB : 6.500 PN : 47 %
hb : 13 g/100 µl PE : 8 %
plaquettes : 230.000 L : 28 %
M : 17 %

A la fin du séjour on note une légère anémie.

- A l'entrée il existe un petit **syndrome inflammatoire** avec VS à 40 % à la 1ère heure et à l'électrophorèse des protéines, petite augmentation des α_2
- Il n'y a pas eu de signes biologiques de CIVD.

PBR faite le 13 novembre : 69 jours après intoxication.

Biopsie du 13.11.79
VESCOT Dominique - BW 204

Fragment cortico-médullaire.
11 sections glomérulaires examinées.
Mésangium parfois épaissi + par augmentation de la substance membranoïde.
Exudations de fibrine dans l'espace urinaire de trois glomérules.

TUBES :

Lésions majeures ++++
Néphrose osmotique ++, mais surtout :
Nécrose en foyers avec desquamation cellulaire et même au niveau de la médullaire amas de basales tubulaires collabées noyées dans un tissu fibreux oedémateux discrètement inflammatoire. Basophilie cytoplasmique, picnoses nucléaires
Pas de mitose, aspect de régénération +

Cylindres épithéliaux ++
Cylindres fibrineux ++
Quelques amas de pigments intracytoplasmiques
Microcalcifications +

TISSU INTERSTITIEL :

Scléro oedème diffus +++ avec fibrocytes +++
ou infiltration inflammatoire avec quelques amas de plasmocytes ++, quelques éosinophiles
Deux amas de cellules épithéliales correspondent à des destructions tubulaires.

VAISSEAUX :

Une artère interlobulaire avec endartérite fibreuse ++
Plusieurs sections artériolaires avec :
. artérioles afférentes : média discrètement hyperplasique +
basales parfois épaissies ++
gonflement des cellules endothéliales +
. vasa recta : gonflement des cellules musculaires et endothéliales +

CONCLUSION :

Néphrite tubulo interstitielle ++++ avec destruction tubulaire majeure et sclérose interstitielle importante.

Anatomie Pathologie - Compte-rendu d'Immunofluorescence.

Blanc : Pas de glomérules sur le fragment technique.
Lames blanches : amas de grains autofluorescents ++

IgA : Quelques cylindres.

IgG : 0

IgM : 0

IgD : 0

IgE : Quelques cellules isolées avec dépôts en grains (plasmocytes)

Kappa : Cylindres ++

Lambda : Cylindres +

Fibrinogène : 0

C 3 : +, membranes basales tubulaires semblant correspondre à des tubes atrophiques, quelques artérioles +

C 4 : 0

C 1q : 0

Properdine : 0

Autres :

CONCLUSION :

En l'absence de glomérules, on retiendra cependant la présence de cellules du tissu interstitiel IgE + et les dépôts de C 3 sur certaines membranes basales tubulaires, qui évoquent la possibilité d'un mécanisme immunoallergique.

Signature.

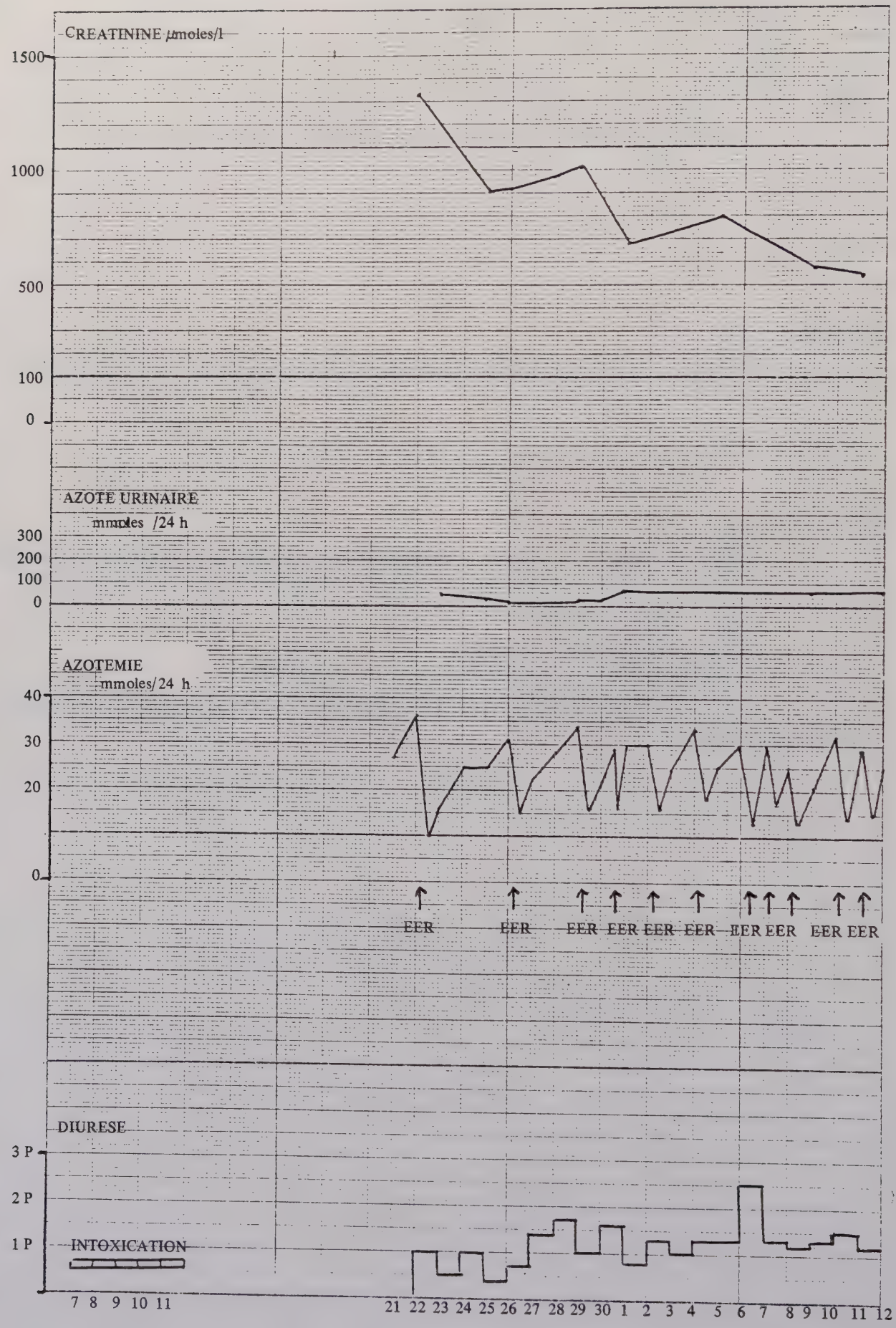
Evolution à distance :

Depuis son départ du service de réanimation, la malade est traitée par hémodialyse chronique ittérative à raison de 2 séances de 4 h par semaine, dans l'attente d'une éventuelle transplantation rénale.

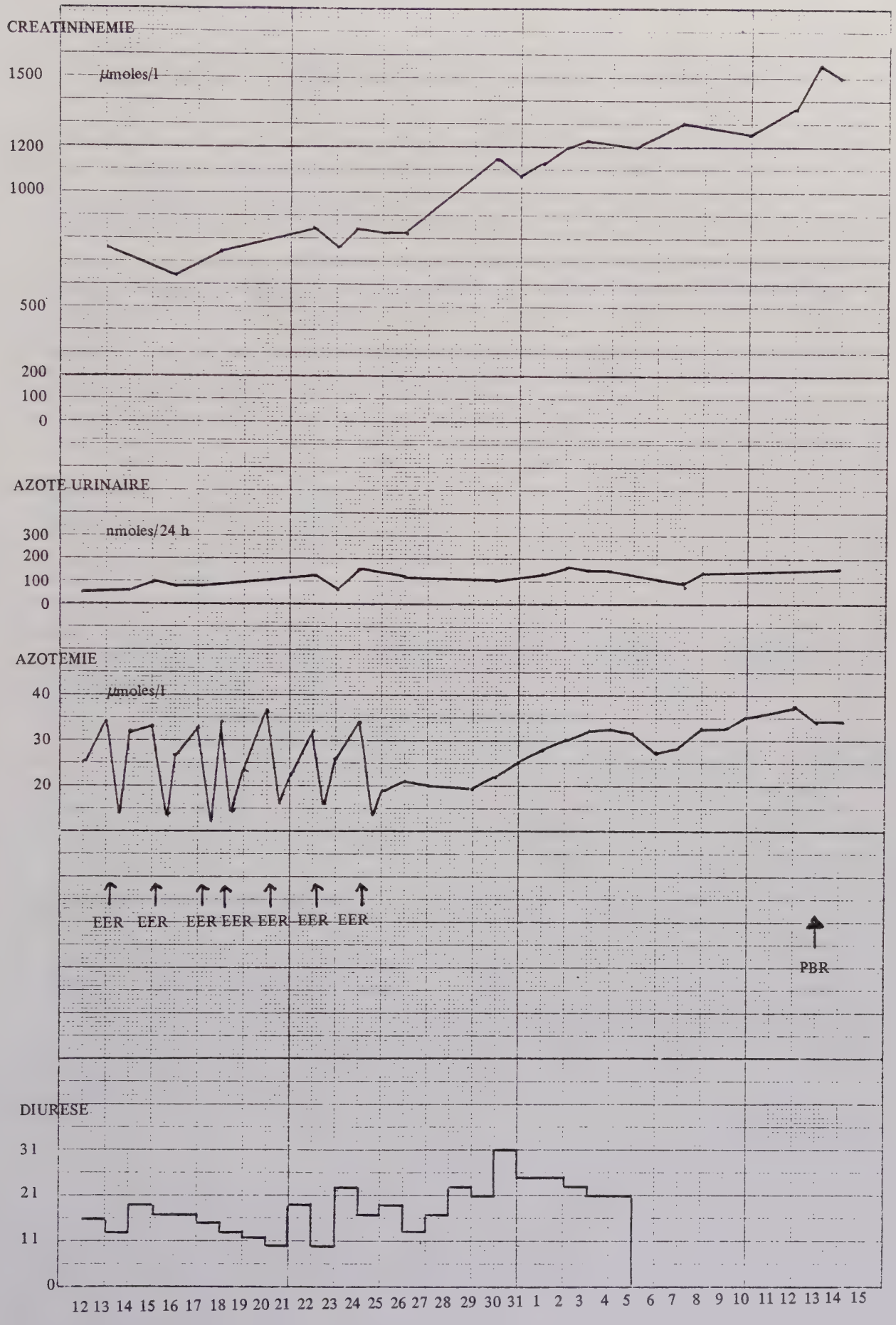
Son état clinique est satisfaisant.
sans OMI ni HTA, la diurèse est conservée à 1,5 l/24 h.

Dernière clearance de la créatinine (le 12.6.80) à 6,0 ml/mn mais avec un débit de 1,2 ml/mn

OBSERVATION N° 5 : Me D. V...



OBSERVATION n° 5 – Madame D. V... (suite)



OBSERVATION n° 6 – Monsieur R. V...

Résumé – *SF : (épigastralgies, lombalgies, paresthésies des membres inférieurs, soif)*
– *Elévation de l'azotémie à 14 mmoles/l normalisée en 4 jours.*

Monsieur R. V... âgé de 51 ans, sans antécédents, en bonne santé, a fait 2 repas de champignons : le vendredi 7 septembre au soir, et le dimanche 9 à midi.

Les 1er symptomes sont apparus le lundi 10 septembre : **épigastralgies, lombalgies, paresthésies des membres inférieurs** et sensation de **soif intense.**

Le 16 septembre, tous ces symptomes disparaissent, mais la **créatinine est à 225 µmoles/l** et **l'azotémie s'élève à 14 mmoles/l** le 21 septembre, pour redescendre à 10,8 **mmoles/l** le 24 septembre.

Monsieur R. V... n'a pas été hospitalisé et a pu reprendre son travail le 26 septembre.

Il n'a jamais présenté d'albuminurie.

Le compte d'Addis et le bilan hépatique n'ont pas été pratiqués.

OBSERVATION n° 7 – Monsieur Th. V...

Résumé – *SF : lombalgies.*

Th. V... âgé de 16 ans n'a pris lui aussi que 2 repas de champignons : le vendredi 7 au soir et le dimanche 9 à midi.

- Il n'a ressenti que quelques vagues **lombalgies.**
- l'azotémie était normale.
- 9 mois après le 26 juin 80 : protéinurie : 0 créatinine sérique : 81 µmoles/l
  azotémie : 5,87 mmoles/l

OBSERVATION n° 8 – G. V...

Résumé – *Aucun symptome.*

G. V... âgé de 23 ans n'a mangé que très peu de champignons, au cours d'un seul repas. : le samedi 8 septembre.

Il n'a présenté aucun symptôme.

OBSERVATION n° 9 – P. V...

Résumé – SF : lombalgies - soif.

P. V... âgé de 22 ans a mangé des champignons à 2 reprises : le vendredi soir 7 septembre (mais uniquement des lactaires délicieux) et le dimanche 9 à midi.

Il s'est plaint de **lombalgies** pendant 2 jours, avec une sensation de **soif intense.**

L'azotémie était normale le 21 septembre.

OBSERVATION n° 10 – Pas. H...

Résumé – Aucun symptome.

Pas. H..., jeune homme de 23 ans, n'a fait que 2 repas de champignons : comme dans l'observation précédente :
le vendredi 7 : uniquement lactaires délicieux
et le dimanche 9 : avec des cortinaires splendens.

Il n'a présenté **aucun symptôme.**

L'azotémie était normale, et il n'y avait pas d'albumine dans les urines.

OBSERVATION n° 11 – Enfant V. Ch...

Résumé – SF : douleurs abdominales, lombalgies, céphalées, asthénie, anorexie.

Cette enfant de 6 ans n'a mangé que peu de champignons aux repas du vendredi 7 au soir et dimanche 9 à midi.

Le lundi 10 et mardi 11 apparition de **douleurs abdominales, lombalgies, céphalées, athénie et anorexie.**

Ces symptômes régressent puis réapparaissent la semaine suivante.

- l'azotémie est normale le 21 septembre,
- pas d'albuminurie.

OBSERVATION n° 12 – Enfant S. M...

Résumé – Aucun symptôme.

Cette enfant de 6 ans n'aimait pas les champignons, et n'en a absorbé que très peu à 2 reprises : le vendredi 7 et dimanche 9.

Elle n'a présenté **aucun symptôme.**

- Azotémie normale.
- pas d'albuminurie.

OBSERVATION n° 13 – A. M...

Résumé – SF : lombalgies, douleurs intestinales et asthénie.

Monsieur A. M... âgé de 23 ans n'a mangé que peu de champignons aux repas du lundi 10 au soir et mardi 11 au soir.

Il n'a présenté aucun symptôme dans les jours qui ont suivi l'absorption, mais le 23 et le 24 septembre apparition de **lombalgies, douleurs intestinales et asthénie.**

L'azotémie est normale le 24 septembre.

OBSERVATION n° 14 – Mlle. V. V...

Résumé – SF : soif

Jeune fille de 19 ans, sportive en bonne santé, a fait 4 repas de champignons en faible quantité : (samedi 8 au soir, dimanche 9 à midi, lundi 10 à midi, mardi 11 à midi).

Elle n'a présenté aucun symptome hormis une sensation de **soif intense.**

Azotémie normale le 19 septembre.

OBSERVATION n° 15 – Madame N. R...

Résumé – SF : soif, créatininémie à 141 µmoles/l.

Madame R... âgée de 50 ans, n'a fait qu'un seul repas de champignons : le lundi 10 septembre à midi.

Elle n'a ressenti qu'une sensation de **soif intense.**

Azotémie normale le 26 septembre, mais **créatininémie à 141 µmoles/l.**

OBSERVATION n° 16 – Monsieur M. R...

Résumé – Aucun symptome.

Monsieur R..., 54 ans n'a fait aussi qu'un seul repas le lundi 10 septembre.
Aucun symptomes.
Azotémie normale.

OBSERVATION n° 17 – Enfant V. R...

Résumé – Aucun symptôme.

Cette enfant de 4 ans, comme ses parents (obs. 15 et 16) n'en a mangé qu'une fois : le lundi 10.

Aucun symptôme.

Azotémie normale.

TABLEAU N° I.

Signification des signes et abréviations.

J_x : jour d'apparition du symptôme après la 1ère ingestion de champignons (si le malade s'en souvenait).

+ à +++ : intensité du symptôme.

0 : le malade n'a pas présenté le symptôme.

Les chiffres correspondent aux valeurs maximales notées pendant le séjour

L'Azotémie est exprimée en mmoles/l.
La Créatininémie est exprimée en μmoles/l.
La Protéinurie en g/24 h.

NTI néphrite tubulo-interstitielle.

OBSERVATION N°	1 ♀	2 ♀	3 ♂	4 ♀	5 ♀	6 ♂
AGE	49 ans	37 ans	50 ans	47 ans	25 ans	51 ans
Nbre de repas	4	2	4	3	5	2
Polyuropolydypsie	J_4	J_3				
Soif	J_{10}	J_3 à J_5			J_4-J_5	J_3 à J_9
Asthénie	J_4	J_4	+	J_3	+	
Douleur abdom.	J_4	J_4	J_5	J_4	J_5	J_3 à J_9
Paresthésies	++	++	++	++	++	J_3 à J_9
Lombalgies	J_4	J_4	++	J_5	J_5	J_3 à J_9
Nausées	J_4	+++	J_4	+++	++	
Vomissements	0	0	++	J_6 ++++	+++	
Diarrhée	0	+	J_4	J_6 +++	++	
IR : - Azotémie	J_{11} : 20.3	J_{10} : 27.6	J_{11} : 40.8	J_{11} : 52	J_{15} : 36	J_9 : 14
- Créatinine	J_{13} : 386	J_{10} : 619	J_{11} : 1280	J_{11} : 1600	J_{15} : 1548	J_9 : 225
Diurèse mini.	J_{12} : 2,5 l.	J_{10} : 1,3 l.	J_{12} : 600 cc.	J_{12} : 500 cc.	J_{17} : 400 cc.	
maxi.	J_{13} : 5 l.	J_{13} : 6 l.	J_{16} : 5 l.	J_{41} : 3,5 l.	J_{57} : 3 l.	
EER	0	0	4	15	17	
Protéinurie	5,4 g/24 h.	3,6 g/24 h.	2,02 g/24 h.	1,128 g/24 h.	0,70 g/24 h.	0
Glycosurie	0	0	0,15 g/24 h J_{10}	0	0	
Addis: GB	J_{11} GB : 7.200	N	382.000	non fait	non fait	
GR	N	N	47.000	–	–	
- Transa.	N	N	SGPT : ↗	SGPT : ↗	N	
- Bili.	N	N	N	N	N	
- T. Proth.	N	N	N	N	N	
- P. Alcalines	↗	↗	N	↗	N	
- γGT	N	N	↗	↗	N	
Hyperthermie	0	0	0	J_{26}-J_{32}	0	
Rash	0	0	0	Placards inflammat.	0	
Ed inflammatoire.	J_{13} α_2 : 12 %	J_{14} α_2 : 10 %	J_{12} α_2 : 14 %	J_{18} α_2 : 14 %	J_{21} α_2 : 10 %	
NF leucocytes	7.300	J_7 : 11.300	J_{12} : 14.800	J_{21} : 11.700	6.500	
cosinophiles	0 %	3 %	3 %	5 %	8 %	
CIVD - PDF	<10 γ	40 γ	520 γ J_{12}	<10 γ	<10 γ	
- fibrinogène			N	N	N	
- Plaquettes	N	N	N	N	N	
PBR	NTI	NTI	NTI	NTI	NTI	
Evolution et Séquelles	amputation de 30 %	↘ clearance PAH	amputation 50 %	Décès	IRC terminale.	

Malades hospitalisés

TABLEAU RECAPITULATIF N° I. :

7 ♂	8 ♂	9 ♂	10 ♂	11 ♀	12 ♀	13 ♂	14 ♀	15 ♀	16 ♂	17 ♀
16 ans	23 ans	22 ans	23 ans	6 ans	6 ans	33 ans	19 ans	50 ans	54 ans	4 ans
2	1	1	1	2	2 faibles	2	4 faibles	1	1	1
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	++	0	0	0	0	+++	+++	0	0
0	0	0	0	J_3 à J_{10}	0	J_{13}	0	0	0	0
0	0	0	0	J_3 à J_{10}	0	J_{13}	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
++	0	++	0	J_3 à J_{10}	0	J_{13}	0	0	0	0
N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
								J_{16}:141 µmoles/l.		
0		0	0	0	0					

Malades non hospitalisés

CHAPITRE IV.

DISCUSSION

I – CLINIQUE :

- A - Synthèse du tableau clinique
- B - Facteurs de variation de l'atteinte
- C - Comparaison avec les intoxications de la littérature
  - I - Revue de la littérature
  - II - Etude comparative

II – HISTOLOGIE :

- A - Etude des 5 P.B.R.
  - I - M.O.
  - II - I.F.
  - III - M.E.
- B - Comparaison avec les études de la littérature
  - I - Revue de la littérature
  - II - Comparaison

III – EXPERIMENTATION :

- A - Revue de la littérature
- B - Essais préliminaires avec C. Splendens
  - I - Essais sur le rat
    - 1er essai
    - 2ème essai
  - II - Essai sur la souris
- C - Discussion
- D - Etude chimique
  - I - Revue de la littérature
  - II - Etude chimique de Mr Gérault et conclusions

IV – PATHOGENIE ET PROPOSITIONS THERAPEUTIQUES :

- A - Pathogénie
- B - Propositions thérapeutiques

DISCUSSION

I. CLINIQUE

A – SYNTHESE DU TABLEAU CLINIQUE ET EVOLUTION FONCTIONNELLE A DISTANCE.

De l'ensemble de ces observations (cf. Tableau n° I) se dégage un tableau clinique, que l'on peut décrire ainsi :

- Après un délai de 3 à 13 jours apparaissent une série de **signes fonctionnels** :

  - **Lombalgies** (10 cas/17)
  - Douleurs abdominales prédominantes à l'épigastre et à l'hypochondre droit (7 cas/17)
  - Sensation de soif intense (6 cas/17) avec parfois polyuropolydypsie (2 cas/17)
  - Paresthésies des extrémités (6 cas/17)
  - Asthénie (4 cas/17)
  - Nausées (2 cas/17).

- Puis vers le 5ème jour peut survenir une **gastro-entérite avec :**

  - Vomissements (3 cas/17)
  - et diarrhées (4 cas/17)

- Enfin entre le 6ème et le 14ème jour, peut débuter une **insuffisance rénale aiguë organique** (5 cas/17) :

  - d'installation plutôt longue (de 1 à 5 jours)
  - à diurèse conservée (jamais inférieure à 400 cc/24 h), mais réduite entre 400 cc et 1 l dans 2 cas (obs. n° 3 - 4) et maintenue aux alentours de 1 l, 1,5 l dans le dernier cas (obs. n° 5)
  - de durée variable
  - la reprise de diurèse se faisant avec une polyurie de 5 ou 6 litres dans 4 cas/5 (obs. n° 1 - 2 - 3 - 4), mais dans l'observation n° 5, celle-ci n'a pas dépassé 3 litres.
  - accompagnée d'une **protéinurie** d'importance variable (0,70 g/24 h à 5,4 g/24 h)
  - **glycosurie** dans 1 cas/5 à 0,15 g/24 h (obs. n° 3)
  - le compte d'Addis (pratiqué chez 3 malades seulement : obs. n° 1 - 2 - 3) montre :
    - une **leucocyturie** dans 2 cas/3 de 7 200 à 382 000/mn.
    - une **hématurie** microscopique à 47 000 dans 1 cas/3 (obs. n° 3)

- **Hyperuricémie** dans les 3 cas où ce dosage a été pratiqué :
- La sévérité de l'insuffisance rénale est variable ;
  - . spontanément régressive dans 2 cas/5 (obs. n° 1 et 2)
  - . régressive en 11 jours après 4 EER dans 1 cas/5 (obs. n° 3)
  - . dans les 2 autres cas (obs. n° 4 et 5) un hypercatabolisme important nécessitait des épurations très rapprochées (quotidiennes ou tous les 2 jours).
- La P.B.R. affirme la **néphrite tubulo-interstitielle** dans les 5 cas,
- L'évolution de l'IR a été sévère puisque :
  - . Un décès (obs. n° 4) est survenu 44 jours après l'intoxication, favorisé par l'héparinisation nécessaire à la dialyse.
  - . Un cas (obs. n° 5) a évolué vers l'IRC terminale et la dialyse itérative.
  - . Dans les 3 autres cas, la récupération fonctionnelle rénale a été obtenue dans des délais variables et avec des séquelles parfois importantes.
    - . dans 1 cas : (obs. n° 3) 3 mois après l'intoxication, l'épreuve des grandes clearances montre une amputation de 50 % des fonctions rénales, avec une créatininémie à 230 µmoles/l. Mais 1 an après, la créatininémie est à 146 µmoles et la clearance de la crétinine à 64 ml/mn (mais débit de 0,9 ml/mn).
    - . dans l'observation n° 1 : 3 mois après l'intoxication, il persiste une amputation de 30 % des fonctions rénales avec une créatininémie à 119 µmoles/l. Un an après la créatininémie est à 103,5 µmoles/l et la clearance de la créatinine à 71 ml/mn (mais débit insuffisant à 0,6 ml/mn).
    - . dans le dernier cas (obs. n° 2) 3 mois après, il existe encore une baisse de la clearance du PAH mais la créatininémie est normale. 1 an après la créatininémie est normale, la clearance de la créatinine est à 60 ml/mn (mais le débit est insuffisant à 0,76 ml/mn).

- Il existe en dehors de l'insuffisance rénale, d'autres anomalies biologiques :
  - Un **syndrome inflammatoire** présent dans les 5 cas, avec élévation de la VS (environ 40 % à la 1ère heure) et des α_2 globulines (entre 10 et 14 %).
  - Quelques anomalies de la NF :
    - leucocytose à polynucléaires dans 3 cas/5 (obs. n° 2 - 3 - 4) (ne dépassant pas 14 800 GB)
    - discrète éosinophilie entre 5 et 8 % dans 2 cas (obs. n° 4 - 5)
    - (discrète monocytose après 15 jours, 3 semaines) d'évolution entre 12 et 17 %
    - discrète anémie.
  - L'hyperthermie contemporaine de l'apparition de 2 placards inflammatoires n'a été observée que chez 1 malade (obs. n° 4).

- On ne retient pas de signes biologiques de CIVD (Dans deux cas (obs. n° 3 et 2) les P.D.F. ont été notés à 520 γ et 40 γ sans autres anomalies du fibrinogène, ni des plaquettes).

- On ne note aucune atteinte hépatique sévère :
  - . dans les 2 cas où les γGT sont élevées (obs. 3 et 4) les SGPT sont à peine supérieures à la normale, et les phosphatases alcalines sont légèrement élevées dans un cas (obs. n° 4)
  - . dans 2 autres cas (obs. 1 et 2) l'élévation des phosphatases alcalines est isolée, sans anomalies des transaminases, ni de la bilirubine, ni du taux de prothrombine.

B – FACTEURS DE VARIATION DE L'ATTEINTE

Ces observations permettent aussi quelques remarques sur les facteurs de variations de l'atteinte rénale :

- D'emblée la **sévérité des lésions paraît proportionnelle à la quantité de champignons ingérés.** Mais cette remarque ne peut être que subjective puisque le nombre de repas ne représente pas une dose comparative entre les différents sujets, et qu'il s'agit d'un mélange de champignons toxiques et comestibles.

- La sévérité de l'atteinte paraît plus importante chez les femmes ; il faut cependant observer que ce sont elles qui ont fait le plus grand nombre de repas de champignons : et on ne peut en déduire qu'il existe une sensibilité féminine plus grande.

- **L'état fonctionnel rénal pré-existant** à l'intoxication, semble jouer un rôle important, puisque les 2 sujets qui ont gardé le plus de séquelles (obs. n° 3 et 5) avaient déjà présenté une affection rénale.

- Il ne semble pas y avoir de **facteur génétique** puisque des sujets sans aucun lien de parenté ont été atteints de la même manière.

- On ne retrouve pas non plus d'antécédents **allergiques** chez les malades les plus atteints.

C – COMPARAISON AVEC LES AUTRES INTOXICATIONS DE LA LITTERATURE

I. Revue de la littérature

Dans la littérature, on retrouve 6 descriptions cliniques d'intoxication par des Cortinaires :

1) En 1952, en Pologne, alors que les cortinaires étaient considérés comme comestibles jusqu'à cette date, *GRZYMALA* décrit 135 cas d'intoxication par **Cortinarius Orellanus Fr. (16).**

Le tableau clinique qu'il décrit est caractérisé par :

- une période d'incubation longue de 2 à 17 jours
- une certaine lenteur d'apparition des signes cliniques
- et une série de symptômes caractéristiques :
  . grande soif
  . "sécheresse brûlante de la bouche"
  . asthénie
  . troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée ou constipation, douleurs abdominales)
  . frissons sans hyperthermie
  . céphalées
  . lombalgies
  . arthralgies
- puis apparition d'une insuffisance rénale aiguë organique avec oligurie et même anurie, albuminurie, présence dans les urines de cylindres granuleux, leucocyturie et hématurie.
- tableau accompagné d'un petit syndrome inflammatoire avec élévation de la VS, et d'une leucocytose modérée. Il est noté aussi dans un cas une éosinophilie à 10 %.
- parfois il existe une atteinte hépatique, difficile à quantifier : (dans 3 cas il y aurait eu un ictère, dans 4 autres cas, il est noté une petite hépatomégalie mais on ne connaît ni le taux des transaminases, ni des phosphatases alcalines.
- parfois il note une évolution en 2 phases : avec une période de rémission de 2 à 20 jours après les troubles digestifs, puis réapparition des symptômes.
- il n'a pas été pratiqué d'EER et le décès est survenu dans 19 cas/132.
- les autopsies ont révélé l'existence de :
  . lésions rénales de type néphrite interstitielle
  . lésions hépatiques
  . nombreux hématomes et extravasations dans le cerveau, les muqueuses gastriques et intestinales, et dans les poumons.

2) Puis en 1974 en Finlande, 4 cas d'intoxications par **Cortinarius Speciosissimus** ont été décrits (18) ;

Les malades ont présenté aux 2ème et 3ème jours après l'ingestion, des troubles digestifs avec vomissements mais pas de diarrhée, puis une phase de rémission suivie de l'installation d'une insuffisance rénale aiguë organique nécessitant dans les 4 cas des EER.

Deux malades ont guéri, mais les deux autres ont évolué vers l'insuffisance rénale chronique définitive et sont hémodialysés périodiquement.

Les P.B.R. ont montré dans les 4 cas qu'il s'agissait d'une néphrite tubulo-interstitielle.

L'atteinte hépatique a été retrouvée dans 2 cas.

3) En 1976, en Suisse, à Genève, *FAVRE et COLL* (7) (24) ont décrit 3 cas d'intoxications par un mélange de champignons contenant des **Cortinarius Orellanus Fr.**

Entre 4 h et 24 h après le repas, les 3 malades ont présenté des troubles digestifs importants avec vomissements et diarrhées entraînant une déshydratation marquée, elle-même source d'une insuffisance rénale fonctionnelle qui disparaîtra rapidement avec la correction des pertes.

En même temps, une atteinte hépatique d'intensité variable est notée avec élévation des SGPT dans les 3 cas, et de la bilirubine dans 2 cas/3.

Puis tout rentre dans l'ordre et entre le 8ème et le 11ème jour, apparaît une IRA organique à diurèse conservée dans 2 cas/3 et oligoanurique dans le 3ème cas, accompagnée d'une protéinurie allant de 0,3 g/24 h à 2,7 g/24 h.

Dans un cas, il est noté un rash cutané pendant l'installation de l'insuffisance rénale, avec hyperthermie à 39° 3.

Le compte d'Addis n'a pas été pratiqué et il n'est pas mentionné s'il existait un syndrome inflammatoire, une leucocytose ou une éosinophilie.

L'évolution s'est faite spontanément vers la guérison sans avoir recours à l'EER.

Dans les 3 cas, les P.B.R. ont affirmé le diagnostic de néphrite tubulo-interstitielle à prédominance interstitielle.

4) En 1975, en Alsace, MARICHAL et COLL (25) ont décrit un cas d'intoxication par un mélange de champignons (comestibles + **Cortinarius Orellanus Fr.** + Cortinarius Cinnanomeus).

Dans cette observation, le sujet a consommé des champignons 3 jours de suite.

Trois jours après, il présente des vomissements et diarrhées, accompagnés de douleurs épigastriques, céphalées et sensation vertigineuse.

L'anurie survient 48 h après avec azotémie à 2,56 g/l, créatininémie à 196 mg/l et hyperkaliémie à 5,5 mEq/l. Le taux de bilirubine est normal, mais les transaminases et les LDH sont élevées.

Le sondage ramène 100 cc d'urine hématurique.

Le reste du bilan et l'examen clinique sont normaux.

Le malade a donc été rapidement dialysé, mais l'évolution s'est faite vers l'IRC terminale traitée par hémodialyse itérative.

La P.B.R. affirme la néphrite tubulo-interstitielle.

5) En 1978, FELDMEIER et coll. (8) décrivent 5 cas d'intoxication par **C. Orellanus** chez des enfants :

→ En août 1975, 3 enfants âgés de 6 1/2, 9 et 10 ans ont été admis à l'hôpital de l'Université technique de Munich, pour vomissements résistants à toute thérapeutique et douleurs abdominales sévères sans diarrhée, 4 jours après l'absorption de champignons (parmi lesquels furent identifiés des Cortinaires Orellanus).

Quatre jours après leur admission (soit 8 jours après l'intoxication), apparition d'une IRA avec acidose métabolique et hyperkaliémie.

L'hémodialyse fut nécessaire à 2 des enfants. Le plus âgé présenta une péricardite urémique. Vers les 12ème et 14ème jours, les fonctions rénales se normalisent ; et alors que l'azotémie et la créatininémie sont normales, une hypertension à 170/130 apparaît chez les 2 enfants qui ont été dialysés, et qui nécessitera un traitement pendant 3 mois.

Les P.B.R. montrèrent une atrophie tubulaire avec fibrose interstitielle.

→ En septembre 1975, une enfant de 10 ans a été hospitalisée pour IRA. Dix jours avant, elle avait mangé des Cortinarius Orellanus. Trois jours après, elle avait présenté des douleurs abdominales et vomissements ; 9 jours après : une diarrhée. Elle restera en IRC traitée par hémodialyse périodique.

→ Le 5ème cas d'intoxication par C. Orellanus a été observé en septembre 1977. Une enfant de 11 ans a présenté une IRA (qui nécessitera 4 hémodialyses), 13 jours après l'ingestion de champignons. Après normalisation des fonctions rénales, il est apparu une HTA.

La description de ces derniers cas, fait donc apparaître la possibilité d'installation d'une HTA après normalisation de la fonction rénale, chez l'enfant, ce qui n'avait jamais été décrit dans les autres cas d'intoxication par les Cortinaires.

6) AHLMEN et coll. (1) ont décrit en 1979, 2 cas d'intoxication par **Cortinarius Speciosissimus**.

Les premiers symptômes apparaissent 4 et 5 jours après l'ingestion, suivis d'une perturbation des fonctions rénales (non précisée).

Les P.B.R. examinées en MO, ME et IF montrent un aspect de néphrite interstitielle sans lésions glomérulaires.

Ces auteurs pensent que le mauvais pronostic concernant la restitution de la fonction rénale a été évité par le traitement précoce par hémoperfusions(Amberlite) , 3 jours consécutifs chez les 2 patients.

II. Etude comparative (cf. Tableau II)

Ces descriptions se rapprochent donc bien de nos observations sur la plupart des points essentiels :

– On y retrouve l'**évolution en deux phases** : après une incubation de 3 à 17 jours pour les cas polonais, finlandais, alsacien, allemands, suédois et les nôtres, mais plus courte : 4 à 24 heures pour les cas suisses (sans doute due à l'ingestion des autres champignons).

- La première phase comprend :

  - les mêmes **signes digestifs** : (diarrhées - vomissements), entraînant une **insuffisance rénale fonctionnelle** dans les cas suisses seulement ; mais la sensation de soif, bien caractéristique dans les cas polonais et les nôtres, pourrait être accompagnée de la même insuffisance rénale fonctionnelle, mais aucun examen n'a été pratiqué à cette phase.

- **L'Insuffisance rénale aiguë** organique est survenue dans les mêmes délais :
  - 3 à 14 jours pour les cas polonais
  - 8 à 11 jours pour les cas finlandais
  - 9 à 11 jours pour les cas suisses
  - 5 jours pour le cas alsacien
  - 8, 10 et 13 jours pour les cas allemands
  - 6 à 14 jours pour nos observations.

  - La **protéinurie** est présente et variable dans les cas polonais, suisses et les nôtres. (non signalée dans les cas alsacien, finlandais, suédois et allemands).

  - Comme dans trois de nos observations (obs. n° 1 - 2 - 3) une **leucocyturie** et une **hématurie** ont été notées dans les cas polonais, suisses et alsacien. (mais non chiffrée).

– Un **rash cutané** a été noté dans quelques rares cas :
  - 1 cas/132 dans les observations polonaises
  - 1 cas/3 " " suisses
  - aucun cas finlandais
  - absent dans le cas alsacien
  - dans nos observations, on peut mentionner à ce niveau l'existence de 2 placards inflammatoires survenus dans l'observation n° 4.

– Le **syndrome inflammatoire** et la **leucocytose** de nos observations ont été notés dans les cas polonais, ainsi qu'une **éosinophilie** à 10 %.

Ceci n'est pas mentionné dans les cas finlandais, suisses et alsacien.

– Dans tous les cas, l'examen histologique a montré qu'il s'agissait d'une **néphrite tubulo-interstitielle.**

– L'évolution a été semblable, dans les différentes séries se faisant :

- soit vers la guérison :
  . 113 cas/135 Polonais
  . 2 cas/4 Finlandais
  . 15 cas/17 dans nos observations (mais dont 3 ont gardé des séquelles rénales)
- soit vers le décès :
  . 19 cas/135 Polonais
  . 1 cas/17 dans nos observations (n° 4)
- soit vers la dialyse itérative :
  . 2 cas/4 Finlandais
  . le cas Alsacien
  . 1 cas dans nos observations (obs. n° 5)

Seuls 3 cas allemands/5 ont évolué vers l'HTA ; dans les 3 cas, il s'agissait d'un enfant.

– Le seul élément qui semble différent est l'**atteinte hépatique** :

En effet dans nos observations, il n'y a, dans aucun cas, d'élévation des transaminases, ni de la bilirubine, seules, les phosphatases alcalines ont augmenté dans 3 cas/5.

Dans les cas polonais l'atteinte hépatique semble aussi très faible puisque 3 cas/135 auraient présenté un ictère et 4 cas/135 une petite hépatomégalie.

Par contre, 2 des 3 cas finlandais, présentent une atteinte hépatique et, dans les trois cas suisses, la cytolyse est très importante, mais l'intoxication étant variée, , les autres espèces de champignons sont peut-être en cause.

D'autre part l'élévation des transaminases a été notée vers le 3ème jour et s'est pratiquement normalisée au 8ème jour, au moment où débute l'insuffisance rénale organique. Or dans nos cas, aucun examen n'a été pratiqué avant le début de l'insuffisance rénale. L'atteinte hépatique a donc pu se produire et serait alors passée inaperçue.

- Par ailleurs, dans ces descriptions, les tableaux ont été semblables mais sévères avec l'absorption d'un seul repas, alors que dans nos observations, il a fallu au moins 2 repas de Cortinarius Splendens pour provoquer une insuffisance rénale et au moins cinq pour avoir une altération fonctionnelle majeure et irréversible.

Ceci permet de penser que la toxine de Cortinarius Splendens a un effet cumulatif, comme cela a été démontré pour Cortinarius Orellanus (14) (15) (16) (37) (46) et Cortinarius Speciosissimus (31).

	POLOGNE C. Orellanus	FINLANDE C. Spéciosissinus	SUISSE C. Orellanus	ALSACE C. Orellanus	ALLEMAGNE C. Orellanus	OBSERVATION C. Splendens n° 1	n° 2	n° 3	n° 4	n° 5
Nombre de cas	132	4	3	1	5					
Incubation	2 à 17 j.		4 h à 24 h.	3 J	3 à 4 j.	J_4	J_3	J_5	J_4	J_4
Soif	+		0	?		J_4	J_3 à J_5			J_4 - J_5
Asthénie	+		0	?		J_4	J_4	+	J_3	J_6
Douleurs abdominales.	+		0	++	4 +++	J_4	J_4	J_5	J_4	J_6
Paresthésies	1		0	?		J_4	++	++	++	?
Lombalgies	+		0	?		J_4	J_4	++	J_5	J_6
Nausées	+					J_4	+++	J_4	+++	++
Vomissements	93	4	3	++	4 +++	0	0	++	J_6 +++	+++
Diarrhée	28	0	3	++	1	0	+	J_4	J_6 +++	+++
Constipation	+	?	0				0		0	+
Hyperthermie	0	1	1	0		0	0	0	+	0
Rash	2	0	1	0		0	0	0	Placards inflam.	0
IRF	?	1	3	0					+	
IRA organique	+ (J_3 à J_{14})	4 (J_8 à J_{11})	3 (J_9 à J_{11})	J_5	5 (J_8 à J_{13})	J_{11}	J_{10}	J_6	J_8	J_{14}
Protéinurie	+	?	0,3 à 0,7 g/j.	0		5,4 g/j	3,6 g/j.	2,03 g/j	1,128 g/j.	0,70 g/j.
Leucocyturie	+	?	++	?		7.200	0	382.000	?	?
Hématurie	+	?	+	+++		0	0	47.000	?	?
EER	0	4	0	+	4	0	0	4 fois	15 fois	itérative
Atteinte hépatique	3	2	3	+		PAL ↗	PAL ↗	γGT ↗	PAL ↗	0
NF Leucocytes	15 à 20.000	?	?	?		7.300	11.300	14.800	11.700	6.500
Eosinophiles	1 cas à 10 %					0 %	3 %	3 %	5 %	8 %
Syndrome inflammatoire.	+	?	?	?		+	+	+	+	+
Evolution	19 décès	2 IRC	0	IRC T.	1 IRC T. 3 HTA.	amputae 30 %	↘ Cl. PAH	amputae 50 %	Décès	IRC T.
Guérison	113	2	3		4					
Ana. path.	NTI	NTI	NTI	NTI	NTI	NTI	NTI	NTI	NTI	NTI

TABLEAU RECAPITULATIF N° II.

Etude comparative de nos observations cliniques avec celles de la littérature.

+ à +++ : intensité du symptôme.

Les chiffres notés correspondent au nombre de cas ayant présenté le symptôme.

J_x : date d'apparition du symptôme.

NTI : Néphrite tubulo-interstitielle.

IRC T : Insuffisance Rénale Chronique Terminale.

Amputae : Amputation des fonctions rénales.

I I. HISTOLOGIE

A – ETUDE DES 5 P.B.R. (cf. Tableau récapitulatif n° III).

I. M.O.

L'étude de ces 5 biopsies faites successivement au 12ème, 20ème, 31ème, 45ème et 65ème jour après l'intoxication, nous permet une analyse d'ensemble des lésions rénales dans le temps, et d'émettre quelques hypothèses sur l'évolution de la maladie, mais la comparaison entre les différents sujets reste difficile, puisque la dose réelle de toxique ingérée n'est pas chiffrable, et que la répétition de l'intoxication intervient encore comme une autre variable.

1) Au niveau glomérulaire : peu de lésions :

Il n'y a pas de prolifération, pas de dépôts.

Le mésangiome est épaissi dans 4 cas/5.

Dans 3 cas (biopsies 2, 4, 5) on note la présence d'exsudats fibrineux dans l'espace urinaire paraissant anciens. Il pourrait donc peut-être exister au début de l'intoxication, une modification temporaire de la perméabilité de la membrane basale glomérulaire,associée à des troubles de la coagulation,comme semble en témoigner les images de thromboses notées dans 2 cas (biopsie 2 - 3) et correspondant aux sujets qui ont eu une légère élévation de PDF.

2) Au niveau tubulaire :

En dehors de la biopsie n° 5 (oú les lésions tubulaires sont majeures et définitives) on peut remarquer que les **nécroses** sont prédominantes dans les biopsies précoces (n° 1 et 2) et donc plus en faveur d'une toxicité cellulaire directe. Elles sont par contre moins nettes et plutôt dominées par des lésions de néphrose osmotique dans les biopsies 3 et 4.

L'IRA pourtant sévère, s'explique dans le cas n° 3 par le fait qu'elle est survenue sur un rein déjà fragilisé par l'HTA, (ce qui est confirmé par la présence de lésions vasculaires importantes avec retentissement glomérulaire possible étant donné la présence de 5 glomérules sclérosés).

Dans le cas n° 4, les lésions vasculaires sont aussi importantes et expliqueraient la difficulté de récupération du rein, et donc la prolongation de l'IRA.

Les **pigments** prédominent dans les TCP de la 1ère biopsie et sont moins nombreux dans les suivantes. L'abondance de ces pigments est peut-être en rapport avec un trouble cellulaire et en faveur d'un processus toxique direct.

Les mitoses et les signes de régénération sont rares. Ils semblent un peu plus importants dans la biopsie n° 2, qui correspond en effet à celle qui a gardé le moins de séquelles.

3) Au niveau du tissu interstitiel :

Un **oedème** accompagne les **infiltrats**, qui sont plutôt polymorphes dans les premières biopsies puis **lymphoplasmocytaires.** Les **éosinophiles** restent rares, ils sont un peu plus fréquents dans les dernières biopsies les plus lésées.

Ceci est donc en faveur d'un processus immunoallergique de même que l'oedème et éventuellement les **suffusions** hémorragiques de la première biopsie.

Rapidement, apparaissent fibrocytes et **sclérose** qui semblent débuter dans la médullaire.

L'oedème et les infiltrats lymphocytaires avec éosinophiles sont encore présents dans les dernières biopsies, alors que l'intoxication est arrêtée depuis 60 jours, pouvant faire suspecter un entretien du phénomène immunologique.

4) Au niveau des vaisseaux :

3 biopsies montrent des images de **thrombose**, qui, avec les images de thromboses glomérulaires, les exsudats fibrineux et les suffusions hémorragiques médullaires (de la lère biopsie), peuvent faire suspecter l'existence de troubles de la coagulation que Gzrymala avait déjà rapporté (14).

II. I.F.

L'I.F. confirme l'intégrité glomérulaire, sans dépôts ni prolifération, et l'hypothèse du processus immunologique, puisque dans les 3 cas, on note la présence de dépôts granuleux de C_3 le long des MBT et dans les vaisseaux et que dans 2 cas/3, il existe des cellules à IgE. (cf. photos 1 et 2).

III. M.E.

Une étude au ME a été pratiquée sur 3 ponctions-biopsies. Bien que les fragments techniqués aient été préalablement congelés, la qualité obtenue a été relativement bonne, sauf pour la dernière biopsie dont le tissu était très altéré par la sclérose.

Elle confirme :

1 - que les glomérules sont normaux.

2 - l'existence de lésions tubulaires avec altérations des mitochondries, (présence de lipofuchsines dans les TCP, existence ou non de forme de passage (mitochondries - lipofuchsines) déjà signalées?(21) (23). (cf. photos 3 et 4).

3 - la présence de fibroblastes avec de nombreux faisceaux de collagène dans le tissu interstitiel. (cf. photo n° 5).

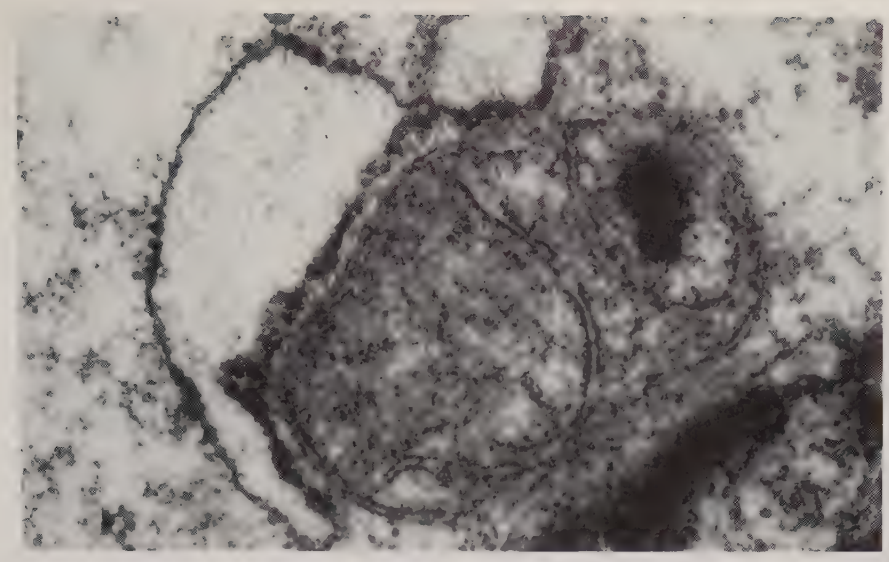


Photo n^{o} 3
Inclusion mitochondriale évoquant un amas lipofuscinique.

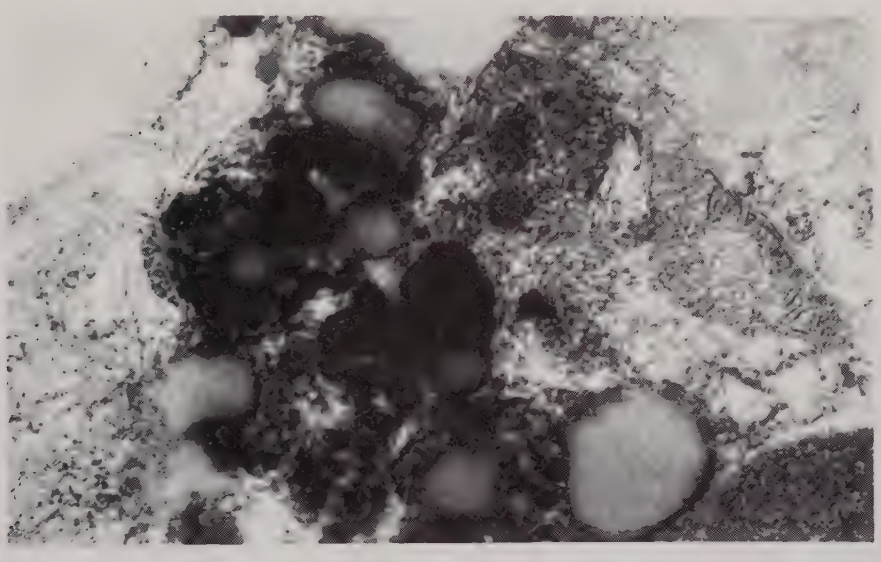


Photo n^{o} 4
Amas de lipofuscines au voisinage d'un fragment de mitochondrie

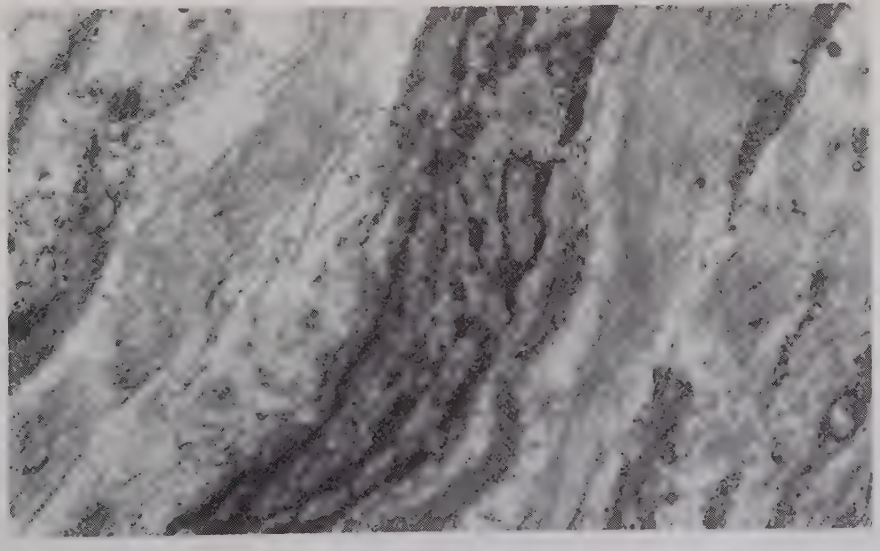


Photo n^{o} 5
Faisceaux de collagène dans le tissu interstitiel.

TABLEAU RECAPITULATIF N° III.

Etude des 5 PBR.

	N° 1 J12	N° 2 J20
Glomérules	(9) Mésangium épaissi ++ Pas de dépot	(17) Mésangium épaissi + - 4 avec thrombose de l'a. afférente - 1 avec exsudat fibrineux.
Tubes	+++	+++
bordure en brosse	bien conservée	desquamée ++ TCP
Nécrose	++	++
Cylindres épithéliaux	+++	++
Pigments	+++ TCP et parfois TCD	+ en amas
Mitoses	+	rares
Signes de régénération		++
Microcalcification		
Néphrose osmotique		focale +
T. collecteurs	Anisocaryose - mitoses	
Tissu interstitiel		
- Sclérose :		
. corticale	+	++ diffuse dense
. médullaire	++	++ dense
- Fibrocytes		+
- Oedème	local ++	dissociant la sclérose par endroit
- Infiltrats :		
. polymorphe	+	3 amas
. lympho plasmocytaire	+	1 amas
. éosinophile	quelques	quelques
- Suffusion hémorragique	+	
Vaisseaux		
Thromboses	1 thrombus veineux au niveau d'une v. interlobulaire.	Quelques micothromboses
Conclusion		
NTI	+++	+++
IF		non faite
Dépôts granuleux :		
C_3 G		
C_3 MBT	+	
C_3 Vx	+	
Dépôts intracellulaire d' IgE	0	
Grains autofluorescents	+++ TCP et TCD	

N° 3 J_{31}	N° 4 J_{45}	N° 5 J_{67}
(14) - 5 sclérosés - 1 thrombosé	(25) Mésangium épaissi + - 4 exsudats fibrineux	(11) Mésangium parfois épaissi + 3 exsudats fibrineux
++		++++
dystrophie épithéliale ++		en foyers
+		Amas de basales collabées
+	+	++
+ TCP	Traces	Quelques
1		
	+	+
1	+	
++	+++	++
++ parfois dense	++	Scléro oedème diffus +++
+	++	+++
scléro oedème focal	scléro oedème ponctué de cellules inflammatoires	
++	1 amas	
++	1 amas	++
rares	rares	Quelques
+++	++	
2 thromboses pariétales		
+++	+++	++++
	non faite	
+ non spécifique		Pas de glomérule
+		+
++		+
+		+
++ TCP		++

B – COMPARAISON AVEC LES ETUDES HISTOLOGIQUES DE LA LITTERATURE

I. Revue de la littérature

Nous reprenons donc les 6 séries de la littérature décrites ci-dessus dans la partie clinique :

- GRZYMALA, en 1952 (14), décrit uniquement des autopsies qui montrent la présence :
  - au niveau du rein, de lésions de NI évoluant vers la fibrose.
  - de nombreux hématomes et extravasations dans tous les organes.
  - d'une atteinte hépatique.
  - d'une infiltration lymphoïde, au niveau de tous les organes.

- HULMI et coll. (18) en 1974, dans leurs 4 observations (dont 2 ont évolué vers l'IRC terminale) parlent de NTI ne relevant pas d'un processus immunoallergique.

- Dans l'observation de MARICHAL et coll. (25), la PBR faite 1 mois après l'intoxication, alors que le malade avait évolué vers la dialyse itérative) montre un aspect de NII aiguë avec infiltrats lymphoïdes.

- Les PBR des 3 malades décrits par FAVRE et coll. (6) (24) (faites respectivement au 18ème jour, 1 mois et 1 an après l'intoxication, alors que les malades étaient tous guéris) montrent des aspects de NTI mais sans dépôts de complément, ni d'immunoglobulines en IF.

- Les PBR des enfants allemands (8) montraient également une NTI.

- Celles des cas suédois (1) une NI.

II. Comparaison

Nos études histologiques se rapprochent donc bien de celle-ci, puisqu'il s'agit de NTI, mais les éléments évoquant un processus immunoallergique restent variables donc discutables.

Ils sembleraient être absents chez les malades qui guérissent, et présents chez les malades où l'IRA persiste.

III. EXPERIMENTATION

A. REVUE DE LA LITTERATURE.

1) En 1961, COULET M. and coll. ont fait un essai d'intoxication expérimental par Cortinarius Orellanus (5).

Ils n'ont obtenu aucun résultat lors d'administration par voie buccale sur des chats (ayant absorbé en 2 jours, 10 g de champignon frais (soit environ 1,6 g/kg qui est en fait la 1/2 de la DL 50 : 3,2 g/kg pour HOMDAHL) (17) et des cobayes (doses équivalentes ou supérieures aux chats).

Par contre chez des animaux traités par voie parentérale, ils ont observé :

– des lésions rénales (à type de nécrose importante du tube contourné et congestion glomérulaire) prédominantes chez le cobaye ;

– des lésions hépatiques (à type d'hépatite toxique suraiguë) prédominantes chez le lapin et la souris.

En fait, ce texte apporte peu d'arguments à notre étude, car il ne montre pas la toxicité de Cortinarius Orellanus per os (ceci avait même permis aux auteurs de mettre un doute sur la toxicité orale de ce champignon) et peu de conclusions peuvent être retenues de l'étude de la toxicité parentérale puisque de nombreux champignons comestibles (tel le champignon de Paris) peuvent être très toxiques s'ils sont administrés par voie parentérale (37).

2) En 1965, GRZYMALA a étudié expérimentalement la toxine de C. Orellanus (15) :

– sur des chats et des chiens par voie buccale
– sur des souris par injections sous cutanées
– sur des lapins et cobayes par injection intra-péritonéale.

Chez le chat • il décrit les mêmes signes cliniques que l'atteinte humaine :

– incubation de 18 h à 10 j
– puis anorexie, soif intense, polyuropolydypsie, vomissements et troubles du comportement (abattement, tristesse), ataxie.
– albuminurie, leucocyturie et hématurie, hyperazotémie importante,
– puis apparition de troubles neurologiques importants et le décès survient entre 24 h et 28 jours.

• A l'autopsie il note des lésions de nombreux organes :

a) au niveau du rein :

Macroscopiquement la rein est gros, pâle, hyperhémié.
Microscopiquement : il distingue 3 formes :

- forme hémorragique
- forme de nécrose
- forme intraparenchymatique.

Dans chacune il retrouve avec des variations selon les formes :

- des glomérules hyperhémiés avec une capsule de Bowmann oedématiée,
- des nécroses de l'épithélium des tubes contournés et droits
- un élargissement des tubules contenant des cylindres hyalins et granuleux,
- un infiltrat interstitiel avec leucocytes et lymphocytes
- un oedème du tissu intersticiel
- des extravasations et hémorragies dans les tubes contournés et droits et dans le tissu intersticiel
- dans les vaisseaux de nombreuses thromboses.

b) Au niveau du foie :

Il retrouve des foyers de nécrose, des lésions hémorragiques, des aspects de thromboses vasculaires et dans les cas de maladies chroniques des infiltrats de lymphocytes dans les espaces interlobulaires.

c) Au niveau des autres organes :

(pancréas glandes salivaires, glandes sous-maxillaires, larynx, estomac, intestin grêle, gros intestin, rate, ganglion, cœur, poumon, glandes surrénales, hypophyse, glandes thyroïdes, parathyroïdes, testicule, cerveau, ovaire...

Il retrouve toujours le même type de lésions plus ou moins intenses :

- des lésions hémorragiques avec extravasation, et parfois quelques thromboses vasculaires
- des nécroses cellulaires
- des infiltrats interstitiels de type lymphocytaire.

Chez les autres animaux :

Il décrit les mêmes signes cliniques biologiques et histologiques avec quelques variations selon les races.

Dans cette étude GRZYMALA note encore que, comme dans l'atteinte humaine :

- la durée de l incubation, comme la durée de la maladie sont fonction de la quantité de toxine administrée ;
- "la toxine endommage de différentes façons et à des degrés variables les organes (en commençant par le foie et les glandes surrénales)."
- "les lésions rénales touchent essentiellement l'épithélium tubulaire et provoquent une I.R.A.".
- "la toxine endommage également l'intima des vaisseaux sanguins, ce qui est la cause de nombreuses extravasations et hémorragies."

Dans son étude sur l'isolement de l'Orellanine (14) il montre aussi les grandes possibilités d'accumulation de la toxine et la nécessité d'une dose seuil.

3) En 1966, ODDOUX et coll... (37)

démontrent que C. Orellanus Fr. recueillis dans 2 endroits de France ont la même toxicité que C. Orellanus de Pologne décrite par GRZYMALA : même effet d'accumulation de la toxine et même agressivité vis à vis des cellules rénales.

Ils notent que l'atteinte hépatique à type d'hépatite inflammatoire est rare (2 cas/3).

Dans cette étude les lésions rénales sont de type glomérulaire (non précisée) et tubulaire, mais il n'est pas noté d'atteinte interstitielle.

Personnellement nous retiendrons qu'il semble exister une résistance à la toxine puisque 4 souris/17 survivront (mais dont 1 gardera des lésions tubulaires).

4 rats/9 survivront sans aucune lésion rénale ni hépatique (on peut noter aussi que 2 rats morts au 60ème jour n'avaient aucune lésion ni rénale ni hépatique).

4) En 1968, VIALLIER et coll.... (46)

dans une étude expérimentale sur 11 espèces voisines de Cortinaires ont démontré que la toxicité expérimentale est comparable pour 3 espèces de Cortinaires : C. Orellanus, C. Speciosissimus et C. Orellanoïdes, alors qu'elle est plus faible pour les Cortinaires Cinamomeus, C. Malicorius, C. phoenicus et C. sanguineus mais présente, C. Alboviolacéus paraissant comestible.

Personnellement, nous retiendrons encore de cette étude que l'atteinte hépatique était tout de même présente mais difficilement chiffrable puisque tous les foies n'ont pas été examinés.

En outre, nous pouvons remarquer que dans 3 cas alors que les souris sont mortes spontanément (respectivement au 2e, 3e et 7e jour), ni leurs reins, ni leur foie ne présentaient de lésions histologiques.

5) En 1976, NIEMINEN a fait une étude expérimentale sur la toxicité de C. Speciosissimus chez le rat (29) (30) (31) (32) (33) (36) (35)

- Il montre que l'administration orale de C. Speciosissimus ne produit que des lésions rénales (aucun autre organe n'est atteint ni macroscopiquement, ni histologiquement) (29).

- Il retrouve le même type de lésions avec C. Gentilis (29),
- Il décrit l'évolution des lésions histologiques rénales : (30).

. les 1ères lésions visibles histologiquement surviennent 2 **jours** après l'administration orale de C.S. Il s'agit d'infiltrats interstitiels cellulaires de la médullaire externe, contenant fibroblastes, cellules inflammatoires, et fragments de noyaux désintégrés, accompagnés de quelques signes de début de nécrose des cellules épithéliales des tubules localisées dans les infiltrats.

. **4 jours** après, on retrouve dans la médullaire externe des foyers d'inflammation (fibroblastes, leucocytes, éosinophiles et cellules mononucléées) qui commencent à se cicatriser. Les tubules de ces régions sont largement détruits.
Une grande partie des tubules du cortex interne sont nécrotiques. Quelques uns sont dilatés avec un épithélium flasque et atrophique. Des séquestres éosinophiles peuvent se voir dans quelques tubules dilatés. Quelques canaux collecteurs sont dilatés.

. **7 jours** après, alors que le nombre de cellules inflammatoires a beaucoup diminué, débute la fibrose. Une grande partie des tubules du cortex interne sont dilatés. Les lésions prédominent dans les tubes contournés distaux mais aussi dans quelques tubes contournés proximaux.

. **11 jours** après, on retrouve les mêmes lésions en plus grand nombre avec augmentation de la fibrose.

– Il montre qu'il existe quelques différences sexuelles histologiques : (32)

. Chez la femelle : les principales lésions sont les nécroses du cortex interne, et apparaissent plus tôt que chez le mâle : 2 jours après l'intoxication, en même temps que les infiltrats de la médullaire externe.

De plus, chez certaines femelles, seules existent ces nécroses, sans infiltrats, alors que chez le mâle il n'y a pas de nécrose sans infiltrats.

Ce qui permet à NIEMINEN de penser que chez le mâle, les nécroses seraient un phénomène secondaire, induit par les foyers inflammatoires, alors que chez la femelle, il y aurait plusieurs toxiques, dont l'un aurait une action directe sur l'épithélium tubulaire.

– Sa 3ème étude montre qu'il existe de grandes variations individuelles de sensibilité au toxique (31). (pour la même dose certains rats ont des lésions très sévères, d'autres très légères) et qu'environ 1/4 des rats sont résistants au toxique (n'ont aucune lésion) mais que pour ceux qui sont sensibles la sévérité augmente avec la dose.

– D'autre part l'azotémie n'a été supérieure à la normale que chez les rats ayant des lésions histologiques sévères. On peut donc bien envisager que chez l'homme de nombreuses intoxications soient passés inaperçues provoquant des lésions rénales à bas bruit.

– Pour essayer de comprendre le processus d'action NIEMINEN a étudié l'action de plusieurs drogues (furosémide, phénobarbital, phénylbutazone et Cyclophosphamide) sur la toxicité de C.S.

. Une injection intrapéritonéale de **furosémide** (33) faite 15 mn avant l'absorption orale de C.S. augmente nettement les lésions de nécroses mais ne modifie pas l'intensité de l'inflammation de la médullaire externe.
NIEMINEN en conclut que le toxique doit atteindre le rein à forte concentration en quelques heures après la prise.

. Une injection intrapéritonéale de **Cyclophosphanide** (35) faite en même temps que l'administration orale du toxique prévient les lésions rénales. Les seules lésions observées sont

des canaux collecteurs dilatés avec un épithélium soit atrophique, soit en régénération, ce qui permet à NIEMINEN de dire que ce sont les premiers sites d'action du toxique, mais que cela paraît surprenant puisque HULMI et coll. 1974 (18) ont montré que le processus d'action n'était pas immunologique, alors que la période de latence, avant l'apparition des symptômes, était bien en faveur de cette hypothèse.

. Il étudie l'action du Phénobarbital (34) car il augmente le métabolisme des drogues par l'intermédiaire d'une prolifération du reticulum endoplasmique lisse du foie.

Dans cette étude, le Phénobarbital donné 1.1 jours avant la prise orale de C.S. intensifie les nécroses provoquées par C.S. dans le cortex interne, mais n'a aucun effet sur la médullaire externe.

NIEMINEN en déduit que ces 2 types de lésions doivent être produits par 2 toxines différentes ayant des propriétés métaboliques différentes. Mais il suggère qu'il peut s'agir d'interaction entre le Phénobarbital et les toxines au niveau de la cellule rénale tubulaire (par compétition au niveau de sites récepteurs).

. La **Phenylbutazone** (34) qui réduit la toxicité de l'α-amanitine (principal toxine de l'amanite phalloïde) en la déplaçant de ses liaisons avec l'albumine plasmatique, n'a aucun effet sur la toxicité de C.S. Ceci s'expliquerait selon NIEMINEN par le fait que la toxine atteindrait trop rapidement le rein.

6) *En 1980, HOLMDAHL et coll. (16)* ont étudié expérimentalement 4 espèces de Cortinaires.

La LD-50 était pour C. Speciosissimus à 2,0 g/kg
La LD-50 était pour C. Orellanus à 3,2 g/kg
La LD-50 était pour C. Gentilis à 3,2 g/kg
La LD-50 était pour C. Limonius à 3,2 g/kg.

Ils pensent que la toxine active est la même pour les 4 espèces.

Les 1ers signes de lésions rénales apparaissent après l'injection de petites doses. Avec des doses d'environ 0,1 g/kg on voit de grosses vacuoles dans les cellules tubulaires proximales. Avec des plus fortes doses, toute la cellule est remplie de vacuoles et finit par éclater.

Toujours d'après eux, l'image histologique rappelle celle qui est produite après l'administration de DPA - (diphenylamine) le DPA est un agent chimique utilisé comme insecticide, fongicide et antioxydant. La toxine active des cortinaires doit avoir une structure moléculaire similaire.

B. ESSAIS PRELIMINAIRES

pratiqués par Mr GERAULT à l'hôpital Desgenettes. Le but de cet essai était d'affirmer rapidement la toxicité du champignon, et surtout sa responsabilité dans l'I.R.A. que présentaient les 5 malades hospitalisés. Il ne s'agit donc pas d'une expérimentation classique, mais simplement de quelques essais pour affirmer la toxicité du champignon.

Cet essai se compose de 4 parties :

1) Etude de la toxicité de Cortinarius Splendens (consommé par la famille V...) sur 4 rattes sacrifiées 72 h après l'intoxication.

2) Etude comparative sur des souris avec plusieurs espèces de Cortinaires (C. Splendens, C. Vitillinus, et C. Orellanus).

3) Etude en microscopie électronique sur le rein d'un rat intoxiqué par C. Splendens, sacrifié 6 jours après l'intoxication.

4) Essai d'étude chimique de la toxine que nous verrons dans le paragraphe D.

I. Essai sur le rat :

1er essai :

1) Matériel et méthodes

Préparation d'une suspension de Cortinarius Splendens

– Des exemplaires de C. Splendens ont été desséchés à l'aide d'un rayonnement infra-rouge. Après séchage, les fragments sont pulvérisés au mixer en très fine poudre. La poudre est mélangée à une solution aqueuse de gomme arabique, de manière à ce qu'1 ml de la suspension homogène ainsi obtenue corresponde à 100 mg de champignon sec.

Les doses seront donnés en g/kg de champignon sec.

. Ratte n° 1 : reçoit par tubage gastrique 0,5 g/kg de champignon sec, en 1 seule fois

Ratte n° 2 : reçoit de la même façon 1 g/kg

Ratte n° 3 : reçoit de la même façon 1,5 g/kg

Ratte n° 4 : sert de témoin.

. Les rattes disposent d'eau et de nourriture à volonté, elles sont sacrifiées à 72 heures.

Pour chaque ratte, il est prélevé les 2 reins, l'un est congelé, l'autre est fixé dans le liquide de Bouin.

2) Résultats :

Cliniques

Les rattes paraissent assoifées et boivent beaucoup plus que d'habitude. Elles meurent dans un état très oedémateux.

. Ionogramme sanguin des rattes

Ratte n°	n° 1	n° 2	n° 3
Sodium en mEq/l	139	140	148
Potassium en mEq/l	5	5,2	5,4
Chlorures en mEq/l	102	99,5	104
Urée en g/l	0,46	0,59	0,51

. Examen macroscopique :

Tous les organes de tous les animaux sont normaux.

. Examen microscopique :

a) Coupes colorées

H E S

Rat n° 1 :

Glomérules : aspect normal

Tubes : lumière tubulaire dilatée, parfois occupée par des cylindres hyalins et des dépôts de pigments

Certains noyaux des cellules épithéliales tubulaires sont en voie d'altération.

Tissu interstitiel
Signes inflammatoires discrets

Rat n° 2 :

Glomérules : aspect normal
Tubes : - quelques foyers de nécrose
- dépôts de pigments dans la lumière des tubes proximaux et dans les cellules épithéliales

Tissu interstitiel : aspect inflammatoire

Vaisseaux : dépôts de pigments dans certains capillaires dilatés.

Rat n° 3 :

Glomérules : aspect normal
Tubes ; rares noyaux en voie d'altération
tubules dilatés avec cylindres hyalins et dépôts de pigments

Tissu interstitiel : discret aspect inflammatoire.

Rat n° 4 :

Glomérules : aspect normal
Tubes : très rares dépôts de pigments au niveau des tubes proximaux.

P A S

Rats n° 1 - 2 - 3 - 4 Rien de particulier

– Pour essayer de déterminer la nature de ces pigments des coupes ont été colorées par la technique de **PERLS.** Elles ne montrent rien de particulier, ce qui élimine l'hémosidérine.

b) Pour cette même raison les coupes ont été examinées en **lumière ultraviolette.**

Rat n° 1
Présence d'amas fluorescents rouge orangé.

Rat n° 2
Présence d'amas fluorescents rouge-orangé.

Rat n° 3
Présence d'amas fluorescents rouge-orangé.

Rat n° 4 (témoin)
Pas de dépôts fluorescents rouge orangé,
Par endroit, très petites taches fluorescentes en jaune-vert.

A noter que les urines des rattes intoxiquées étaient fluorescentes en lumière U.V.

2ème essai :

Les lésions histologiques rénales 72 h après l'intoxication étant relativement discrètes, Mr GERAULT entreprit un **essai d'étude en M.E.** 6 jours après l'intoxication chez le rat.

1. Matériel et Méthodes :

Il utilise pour cela un rat mâle de 330 g qui a reçu 500 mg/kg de Cortinaire Splendens R.Hy, champignons récoltés à Fontainebleau par Mr MARTELLI le 17 octobre 79. L'animal a reçu cette dose 3 jours de suite et a été sacrifié le 6ème jour après le début de l'expérimentation. Un fragment a été fixé dans le liquide de Bouin pour la MO, l'autre dans le glutaraldéhyde pour la ME.

2. Résultats

– Etude histologique en MO

Foie : pas de lésions. Aspect normal.

Rein : glomérule : aucune lésion
Tubes : dilatés. Peu de dépôts de pigments
T. interstitiel : - léger œdème
- quelques infiltrats.

– Etude en M.E. des coupes de rein

. Glomérules : aspect normal pour une dizaine de glomérules examinés

. Tubules : altération des cellules tubulaires, en voie de nécrose

. Tissu interstitiel : - oedème
- nombreux fibroblastes et faisceaux de collagène

Il existe donc dès le 6ème jour une fibrose interstitielle débutante.

Mais l'anomalie la plus nette en M.O. reste l'abondance de ces pigments fluorescents (non vus en ME) qui n'ont jamais été signalés dans les intoxications par d'autres cortinaires rapportées dans la littérature.

Ceci amène Mr GERAULT à intoxiquer quelques souris avec des Cortinaires connus et à comparer leur rein à ceux d'autres souris intoxiquées par Cortinaire Splendens

II. Essais sur les souris.

1) Matériel et méthodes.

Des souris d'un poids peu différent de 20 g reçoivent 3 jours de suite par sonde gastrique 0,2 ml d'une suspension à 1 g/10 ml de champignon sec, soit 1 g/kg 3 jours de suite donc au total 3 g/kg.

Souris 1 et 2 reçoivent Cortinarius Orellanus récolté à Vesoul le 11.9.1979

Souris 2 et 3 reçoivent Cortinarius Splendens récolté à Fontenaibleau le 17.10.79

Souris 5 et 6 reçoivent Cortinarius Splendens récolté à Servoz le 30.9.79

Souris 7 et 8 reçoivent Cortinarius Vitellinus récolté dans la région de Vienne le 28.10.79

Souris 9 et 10 : témoins.

2) Résultats

– Clinique :
Les souris qui ne sont pas mortes au 6ème jour sont sacrifiées.

Souris n° 1 : morte au 4ème jour
Souris n° 2 : morte au 6ème jour
Souris n° 3 : morte au 3ème jour
Souris n° 4 : sacrifiée au 6ème jour
Souris n° 5 : morte au 5ème jour
Souris n° 6 : sacrifiée au 6ème jour
Souris n° 7 : morte au 5ème jour
Souris n° 8 : sacrifiée au 6ème jour
Souris n° 9 et 10 : sacrifées au 6ème jour

Toutes les souris mortes spontanément étaient soit œdémateuses, soit très déshydratées.

– Examen macroscopique :

Tous les organes de tous les animaux sont normaux.
Les reins des animaux intoxiqués sont un peu augmentés de volume.

– Examen microscopique :
– **HES** (cf. tableau n° IV)

Souris n° 1

Glomérules : normaux
Tubes : Epithélium tubulaire normal, mais aspect granuleux du cytoplasme

Nombreux cylindres hyalins

Tissu interstitiel : R.A.S.

Vaisseaux : thrombus des artérioles avec dépôts de pigments

Souris n° 2

Glomérules : normaux

Tubes : nombreux cylindres hyalins

Tissu interstitiel : R.A.S.

Vaisseaux : dépôts de pigments dans les artérioles et dans les cellules endothéliales des capillaires intertubulaires

Souris n° 3

Glomérules : normaux.

Tubes : altération de l'épithélium tubulaire
nombreux pigments dans les cellules épithéliales, quelques cylindres hyalins.

Tissu interstitiel : RAS

Vaisseaux : RAS

Souris n° 4 :

Glomérules : normaux

Tubes : grains de pigments dans les cellules épithéliales des tubes proximaux
Rares lésions tubulaires

T.interstitiel : RAS

Vaisseaux : grains de pigments dans les capillaires.

Souris n° 5

Glomérules : normaux

Tubes : grains de pigments dans les tubes proximaux qui sont très dilatés
nombreux cylindres hyalins.

T. interstitiel : RAS

Vaisseaux : grains de pigments dans les capillaires.

Souris n° 6 :

Glomérules : normaux

Tubes : atteinte faible
quelques grains de pigments

T. interstitiel : RAS

Vaisseaux : RAS

Souris n° 7

Glomérules : normaux

Tubes : nombreux grains de pigments

T. interstitiel : œdème au niveau de la papille

Vaisseaux : RAS

Souris n° 8

Glomérules : normaux

Tubes : RAS

T. interstitiel : infiltrat plus œdème

Vaisseaux : amas de GR. Gros dépôts de pigments dans les artérioles, un peu moins dans les capillaires intertubulaires

- **PAS** : souris 1 à 8 rien à signaler

- **Perls** : souris 1 à 8 rien à signaler

b) Examens des coupes de rein en UV

Souris 1 à 8

Présence d'amas fluorescents rouge orangé dans toutes les coupes.

Souris 9 à 10

Rien de particulier.

Souris n°	1	2	3	4	5	6	7	8	Témoins 9 - 10
Champignons	← Cortinaire	Orellanus →	← Cortinaire		C. Splendens	→	← Cortinaire	Vetellinus →	
Evolution	Morte J4	Morte J6	Morte J3	Sacrifiée J6	Morte J5	Sacrifiée J6	Morte J5	Sacrifiée J6	Sacrifiée J6
Lésions histologiques									
- Glomérules	0	0	Pigments	0	0	0	0	0	0
- Tubes	Cylindres hyalins	Cylindres hyalins	en voie de nécrose + + pigments + +	en voie de nécrose + pigments tubes dilatés	Cylindres hyalins pigments + tubes dilatés	en voie de nécrose + pigments +	pigments + +	0	0
- Tissu interstitiel	0	0	0	0	0	0	Oedème	Infiltrat Oedème	0
Vaisseaux	Thrombis pigments	Pigments	0	Pigments	Pigments	0	0	Pigments Amas de GR	0
- Pigments fluorescents en UV	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +	0

Tableau récapitulatif n° IV – Essai sur les souris

C – DISCUSSION.

Le but du 1er essai sur les rats était d'affirmer rapidement la toxicité du champignon.

Il l'affirme puisqu'il existe des différences nettes entre les rattes intoxiquées et la ratte témoin :

– Cliniquement : les rattes intoxiquées présentent un syndrome de polydypsie, leur ionogramme sanguin montre une hyperazotémie et hyperkaliémie ; elles meurent dans un état oedémateux.

– Histologiquement : les lésions rénales sont discrètes mais de type NTI pour les 3 rattes intoxiquées avec :

G : absence de lésion glomérulaire

T : dilatation des lumières tubulaires
début de nécrose de l'épithélium tubulaire

T.I. : discrets infiltrats inflammatoires interstitiels

Et les nombreux pigments fluorescents rouge-orangé en U.V. des rattes intoxiquées ne se retrouvent pas chez la ratte témoin.

Pour avoir un diagnostic rapide les rattes ont été sacrifiées à 72 h, ce qui peut expliquer la discrétion des lésions rénales, et l'essai en M E. permet d'affirmer la NTI avec début de fibrose dès le 6ème jour.

Avec l'essai comparatif entre les 3 espèces de cortinaires, il semble n'exister aucune différence entre l'intoxication par cortinaire Splendens et celles induites par C. Orellanus et C. Vitellinus : les pigments fluorescents sont présents dans ces 3 types d'intoxication alors que les souris témoins n'en n'ont pas.

Les lésions étant de même traduction anatomique, on peut donc penser comme HOMDAHL et coll... (17) qu'il s'agit de la même toxine pour tous les Cortinaires.

Comme nous avons pu le remarquer la plupart des souris sont mortes (entre le 3e et le 6e jour) avec des lésions histologiques rénales minimes (ceci avait déjà été noté dans certains cas des expérimentations d'ODDOUX et coll... en 66 (38) et de VIAILLIER et coll. en 68 (46), sans que cela n'est suscité de remarques). Mais, étant donné qu'aucun autre organe en dehors du rein n'a présenté d'anomalies macroscopiques, que les souris mortes étaient soit oedémateuses, soit deshydratées, que leurs reins étaient envahies de pigments, on peut présumer, sans pouvoir l'affirmer que les souris sont mortes d'IRA organique.

En comparant ces essais aux études expérimentales de la littérature, on peut dire qu'ils confirment les précédentes. En effet :

– les rattes présentent le même type de lésions rénales décrites par NIEMINEN : aspect de NTI sans lésions glomérulaires (les autres auteurs divergent sur de légères lésions glomérulaires ou sur la prédominance interstitielle.

– Aucun autre organe n'a été touché macroscopiquement, comme le démontre NIEMINEN (29) en particulier l'atteinte hépatique n'est pas retrouvée (pour les autres auteurs elle est aussi très rare).
Par contre GRZYMALA(15) décrit des atteintes diffuses de tous les organes.

– De même les lésions hémorragiques qu'il décrit (15) n'ont pas été retrouvées de manière aussi nette, mais la souris n° 1 présentait tout de même des aspects de thrombis des artérioles et nous pouvons rappeler ici que 3 de nos biopsies humaines avaient des signes de thromboses et qu'une malade (Obs. n° 4) est décédée d'un hématome intra-crânien.

– Comme NIEMINEN, on peut constater que pour les rats n° 1 et 2, l'atteinte est proportionnelle à la dose (31) mais la discrétion des lésions du rat n° 3 peut s'expliquer aussi par la grande variation individuelle de réponse au toxique démontrée aussi par lui (31).

Mais l'essai ne portant que sur 4 rats, n'a que peu de valeur pour ce type de conclusions. Pour cette même raison le phénomène de résistance individuelle au toxique (31), l'effet de l'accumulation de la toxine (15, 37. 36) et les phénomènes de dose-seuil n'ont pu être redémontrés ici.

D'autre part nous avons pu voir que les lésions histologiques humaines étaient du même type

- absence de lésion glomérulaire
- atteinte tubulaire avec abondance des mêmes pigments sur les biopsies précoces
- au niveau du tissu interstitiel : œdème et infiltrats avec fibrocytes et sclérose précoce.

Les signes en faveur d'un processus immunoallergique n'ont pas été étudié chez l'animal.

C – ETUDE CHIMIQUE DE LA OU DES SUBSTANCES TOXIQUES DE CORTINARIUS SPLENDENS.

Comme nous l'avons vu, la symptomatologie clinique et les lésions expérimentales de l'intoxication par Cortinarius Splendens étant très voisines sinon identiques à celles de Cortinarius Orellanus il y a tout lieu de supposer que le ou les toxiques sont identiques sinon très proches cliniquement comme le pensent HOLMDAHL et coll (17) pour tous les Cortinaires.

1) Revue de la littérature.

GRZYMALA en 1962 (14) a isolé après une extraction méthanolique d'une poudre de Cortinarius Orellanus une substance qu'il a dénommé Orellanine. Administrée à des animaux de laboratoire, elle donne la même symptomatologie que celle obtenue avec le champignon.

La solution d'Orellanine est inactivée sur la lumière polarisée, elle présente une réaction acide et son spectre ultra-violet présente 3 maximums à 230 - 235 nm, 300 nm, 340 nm.

L'orellanine se décompose sans fondre à 268° C et a des propriétés réductrices : elle réduit les sels ferriques, le permanganate de potassium et le nitrate d'argent ammoniacal.

La formule chimique n'a pu être obtenue, car la substance extraite était trop impure, ce que TESTA en 1970 (48) a mis en évidence par chromatographie en couche mince en obtenant 3 spots de substance qu'il nomme :

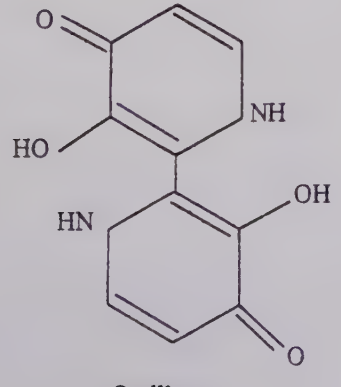
Grzymaline, Benzonine a et b et Cortinarine

ANTKOWIAK et GESSNER (2) ont entrepris en 1975 de purifier l'Orellanine dans le but d'en déterminer la formule. Pour cela ils purifient l'extrait méthanolique par passage sur cellulose et élution par le mélange méthanol-eau (2:1).

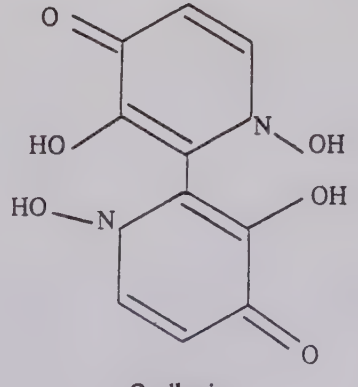
Au cours de ces manipulations, ils constatent que sous l'influence de l'air, l'Orellanine se transforme en une substance voisine, transformation encore plus rapide en solution acide.

Les spectres de ces substances ont pu être réalisées. En 1975 (3), ces mêmes auteurs publient les formules de l'Orellanine et de l'Orelline ainsi que certaines propriétés de ces composés.

L'orellanine est le bis N oxyde de l'Orelline qui a une structure 3.3', 4.4' tétrahydroxy 2-2' lipirydyl



Orelline



Orellanine

Ces 2 composés sont toxiques et possèdent une fluorescence bleue. Or la chromatographie en couche mince d'extraits de Cortinaires toxiques montre toujours un spot de fluorescence bleue, ce qui laisse supposer que c'est le même toxique que l'on rencontre chez ces espèces.

Selon MOSER (28) l'Orelline et l'Orellanine ne seraient pas les toxiques, mais des dérivés dus à l'altération d'une substance au cours des manipulations, le toxique étant décomposé par l'air et les radiations ultra-violettes. C'est pourquoi il faut encore poursuivre les recherches en s'entourant de précautions spéciales pour obtenir la formule véritable de l'Orellanine. Cette sensibilité à l'air et à la lumière de l'Orellanine explique peut être les discordances obtenues par les différents auteurs au cours des expérimentations animales. L'état de conservation des poudres de Cortinaires étant sûrement à prendre en compte, leur composition chimique étant sûrement différente (ce qui est vérifié par la chromatographie en couche mince).

2) Etude chimique de Mr GERAULT et Conclusions.

Mr GERAULT en analysant différentes espèces de Cortinaires, constate que les substances à fluorescence bleue, mises en évidence par TESTA (45) sont présentes pratiquement chez tous les champignons même comestibles ! Il ne s'agit donc pas de l'Orellanine, ce qui a été également constaté par ANTKOWIAK et GESSNER (3).

Ces auteurs ont isolé une substance à fluorescence bleue dans Cortinarius Orellanus que M. GERAULT retrouve dans Cortinarius Speciosissimus et Cortinarius Orellanoïdes, mais pas dans Cortinarius Splendens, ni dans Cortinarius Vitellinus, ni dans d'autres Cortinaires toxiques. La substance isolée par ANTKOWIAK et GESSNER sous le nom d'Orellanine (3) n'est donc pas le seul toxique présent chez les Cortinaires ou alors, comme le pense MOSER (in litt. 1980) (28) un produit de dégradation de l'Orellanine qui serait alors une substance à isoler et à analyser.

IV. PATHOGENIE et PROPOSITIONS THERAPEUTIQUES.

A. PATHOGENIE.

Nous avons vu que de nombreux arguments histologique plaidaient en faveur d'une **toxicité cellulaire directe** : en particulier les nécroses cellulaires et l'importance de ces pigments fluorescents en UV, prédominant dans les TCP des biopsies précoces et qui pourraient être les reflets d'un des premiers sites d'action de la toxine.

Au sujet de leur nature on peut émettre 2 hypothèses :

1) Il peut s'agir de la toxine elle-même, puisque la toxine est fluorescente en U.V. (3) (14) et que les urines de rats intoxiqués étaient aussi fluorescentes mais il s'agit d'une fluorescence bleue, alors que les pigments avaient une fluorescence rouge orangé, ce qui tend à rendre la 2ème hypothèse plus probable.

2) Ces pigments seraient des lipofuscines : ce sont des dépôts caractérisés notamment par leur autofluorescence en lumière ultra violette, signe de vieillissement cellulaire, retrouvés souvent chez l'homme âgé, plus spécialement dans le cerveau et le coeur (4).

D'après CHIO et coll.. (4) la formation des lipofuchsines est due à la perioxydation des lipides polyinsaturés des membranes des organites intracellulaires (mitochondries, microsomes, lysosomes).

Le malonaldéhyde, produit principal de cette perioxydation, réagit avec les groupes amines primaires des acides aminés et des protéines, dans une réaction croisée dont les produits sont fluorescents. Des produits fluorescents sont aussi obtenus lorsque le malonaldehyde réagit avec les groupes amines des acides nucléiques et leurs bases, et avec les phospholipides. Il peut ainsi réagir avec l'ADN nucléaire bloquant totalement son activité, en particulier les synthèses protéiques (21), et donc tout le fonctionnement cellulaire. Ceci pourrait expliquer la mort précoce des souris qui ne présentaient aucune lésion rénale de NTI, hormis une très grande abondance de pigments fluorescents ; le blocage fonctionnel de la cellule tubulaire créant une IRA organique.

Toujours d'après CHIO et coll. (4) ces lipofuchsines ont été observées dans de nombreux mécanismes pathologiques spécialement dans les déficits en vitamine E, et les maladies dégénératives. Les processus dégénératifs de perioxydation lipidique seraient une maladie relevant d'une pathologie générale dont les effets destructifs chimiques pourraient être ralentis par une prise d'anti-oxydants (4).

Parmi les 3 examens pratiqués en M.E. on retrouve sur la biopsie la plus précoce (n° 1) des altérations des mitochondries et des images comparables à celles présentées par KOOBS et coll (21) et LAMBERT et coll. (2-3), comme forme de transition mitochondries-lipofuchsines. Cette filiation autrefois notamment réfutée (6) paraît maintenant accepté dans les publications les plus récentes (4) (21) (23).

Ce type de mécanisme d'action sur les organites intracellulaires a été invoqué pour de nombreux composés (en particulier des antibiotiques) responsables de NTI, par Bendridjan et coll (10). Ils montrent, que les aminosides perturbent le mécanisme de l'oxydation phosphorylante

des mitochondries, qu'ils ont étudié in vitro (10) (42) et pensent que la toxicité rénale des aminosides est probablement liée au nombre de fonctions amines de leur molécule (10).

– D'après FILLASTRE et coll... (9) la néphropathie provoquée par la Gentamicine est une atteinte tubulaire aiguë, secondaire à l'accumulation des aminosides par la cellule tubulaire proximale qui se fait par le moyen une captation endocytaire. Les aminosides se concentrent ensuite dans les lyzosomes et altèrent leur perméabilité.

– La toxicité des polymyxines est du même type (9) : elles modifient la perméabilité des cellules épithéliales tubulaires , pénètrent dans la cellule, se lient à des protéines tissulaires et altèrent le comportement des mitochondries. Il est noté parfois un signe précurseur de l'atteinte rénale caractéristique : il s'agit de paresthésies des extrémités (signe que l'on a retrouvé dans 6 de nos observations).

Toutes ces constatations permettent donc de penser que le mécanisme de la toxicité directe de Cortinarius Splendens est voisin de ceux que l'on vient de décrire : avec une toxicité sur les organites intracellulaires, mitochondries, lyzosomes...

Nous avons vu que certains éléments cliniques, expérimentaux et histologiques conduisent à évoquer un **mécanisme immunoallergique**

Eléments cliniques :

– temps de latence après des 1ères manifestations précoces : (lésions évolutives ou auto-entretien d'un processus pathologique)

– répétition de l'intoxication (qui permet cependant aussi l'accumulation du toxique, ce qui est donc aussi en faveur de la toxicité directe)

Eléments expérimentaux :

– Nous avons vu que NIEMINEN a montré qu'une injection de Cyclophosphamide contemporaine de l'intoxication, prévient les lésions rénales induites par C. Speciosissimus (35).

Eléments histologiques :

– Au niveau du tissu interstitiel : œdème et infiltrats lymphoplasmocytaires, persistants 60 jours après l'arrêt de l'intoxication.

– en IF :

dépôts de C3 le long des M.B.T. (mais il s'agit habituellement plutôt de dépôts d'IgG (9).

présence de cellules à IgE.

Ce mécanisme est peut être conditionné par l'importance des lésions (quantité et répétition), ou une susceptibilité individuelle, bien que l'on n'ait pas retrouvé d'antécédent allergique franc dans les observations (RAA dans l'observation n° 2).

Tous les éléments suggérant la nature immunologique d'une N I A (9) (19) (20) (39) (40) ne sont donc pas réunis : en particulier les manifestations extrarénales (fièvre, éruption...) et les tests immunologiques n'ont malheureusement pas été faits.

Nous sommes très conscients des bases fragiles de toutes ces hypothèses, qui pourraient être cependant le point de départ d'un travail expérimental.

B. LES THERAPEUTIQUES.

Les thérapeutiques restent pour l'instant peu nombreuses et essentiellement symptomatiques.

Au stade de l'IR installée, l'**EER** a été le seul traitement utilisé jusqu'en 1979, date à laquelle 2 intoxications suédoises (1) ont été traitées par hémoperfusion (Amberlite).
Toutefois la supériorité de ce traitement sur l'EER au stade d'insuffisance rénale aiguë organique nous paraît discutable, les lésions tissulaires rénales étant pleinement installées.

Préventivement, par contre :

– **l'hémoperfusion sur charbon activé** qui fixe la toxine,

– la prise **d'antioxydant** (Vit. E ou vit. C) qui ralentit la perixoydation des lipides poly insaturés des membranes (4)

pourraient être proposées, à condition que la confusion sur l'identité des champignons soit découverte **précocément** avant l'installation des lésions cellulaires.

En effet, lorsque les symptômes apparaissent, permettant le diagnostic, les pigments sont en voie de disparition et les lésions sont déjà présentes.

Si l'on retient l'hypothèse d'un mécanisme immunoallergique, on peut proposer un traitement corticoïde qui est cependant très contreversé pour le traitement des NTI toxique d'origine immunoallergique (20).

La prévention expérimentale par les immunodépresseurs (35) ne nous paraît guère applicable en clinique.

CHAPITRE V

CONCLUSIONS

1) Une intoxication collective de 17 personnes, par CORTINARIUS SPLENDENS R. Hy, (champignon réputé comestible jusqu'à ce jour), a été responsable chez cinq d'entre elles, d'une Insuffisance Rénale Aigüe d'apparition tardive après l'intoxication.

2) La symptomatologie est pratiquement identique à celle des intoxications par d'autres cortinaires rapportées dans la littérature et connues sous le nom de syndrome orellanien comprenant :

- une période d'incubation de 3 à 17 jours,
- une 1ère phase avec divers signes fonctionnels et gastro-entérite,
- puis installation d'une Insuffisance Rénale Aigüe organique d'évolution variable.

L'atteinte histologique rénale montre également une néphrite tubulo-interstitielle.

3) Expérimentalement la toxicité a été confirmée par quelques essais préliminaires, et comparée à celle des autres cortinaires, dont elle paraît très voisine.

Il est donc probable que la ou les substances toxiques doivent être identiques ou très proches chimiquement pour tous les cortinaires et sont encore à l'étude actuellement.

4) La symptomatologie étant tardive après l'intoxication, les propositions thérapeutiques restent limitées et essentiellement symptomatiques ; les mesures préventives ne sont envisageables, que si la confusion sur l'identité du champignon est découverte très précocément.

5) Des hypothèses pathogéniques permettent d'envisager l'existence :

- d'un processus toxique cellulaire direct sur la cellule du tube contourné proximal, au niveau des organites intracellulaires : (mitochondries et lyzozomes),
- d'un mécanisme immunoallergique.

Le Président de la Thèse,

Professeur L. ROCHE

Vu et Permis d'Imprimer
LYON, le 15 Décembre 1980

Le Président de l'Université
Président du Comité de Coordination
des Etudes Médicales,

Professeur D. GERMAIN

Vu, le Doyen de la Faculté de
Médecine Alexis Carrel,

Professeur R. MORNEX

CHAPITRE VI.

BIBLIOGRAPHIE

1. AHLMEN J., HOLMDAHL J., SVALANDER C., ERIKSSON J., BUCHT H.
Interstitial nephritis caused by cortinarius speciosissimus.
Abstract de
Institutions of Nephrology Pathology II and Botary,
University of Göteborg, Sweden.

2. ANTKOWIAK W.Z., GESSNER W.P.
Isolation and characteristics of toxic components of cortinarius Orellanus Fries (1975).
Bulletin de l'académie polonaise des sciences.
Série des sciences chimiques Vol. XXIII, n° 9, 729-733.

3. ANTKOWIAK W.Z., GESSNER W.P.
The structures orellanine and orelline.
Tetrahedron Letters
(1979) n° 21, p. 1931-1934.

4. CHIO K.S., BENDIRDJIAN, REISS U., FLETCHER B., TAPPEL A.L.
Departement of food science and technology, university of California, Davis 95616.
Perioxydation of subcellular organelles : formation of **lipofuscinlike** fluorescents pigments.
Sciences 1969 - 166 - 1535-1536.

5. COULET M., LAGUILLAUMIE B. de, MERLAND A.M., MUSTIER J.
Essai d'intoxication expérimentale par cortinarius Orellanus Fr. Champignon mortel.
Toulouse pharmaceutique, 1961, 8, 83-89.

6. DUSTIN P.
Leçon d'anatomie pathologique. 2è ed. Bruxelles.
Librairie Maloine. 1969, 567 p.

7. FAVRE H., LESKI M., CHRISTELLER P., VOLLENWEIDER E., CHATELANAT F.
Le cortinarius orellanus : un champignon toxique provoquant une IRA retardée.
Schweiz. Med. Wschr. 106, 1097-1102 (1976).

8. FELDMEIER S., FARBER D.
Acute renal insuffisency due to "Cortinarius Orellanus"
Dialysis and kidney T in children.
2nd symposium Cologne FRG November 3-4-1978.

9. FILLASTRE J.P., KLEINKNECHT D., GODIN M., ADHEMAR J.P.
Nephropathies tubulo interstitielles ou interstitielles aigues médicamenteuses.
La Revue du Praticien 1979, 29, 23 (21 avril 1979).

10. Edited by J.P. FILLASTRE.
Nephrotocity. Interaction of drugs with membranes systems mitochondria - lyzozomes - Publications de l'Université de Rouen. Masson publishing USA inc 1977.

11. GERAULT A.
Thèse pour le doctorat en pharmacie.
Les champignons supérieurs et leur intoxication
n° 58, 1976, Rennes 317 p.

12. GERAULT A. et GIRRE L.
Mise au point sur les intoxications par les champignons sup.
Bull. Soc. Mycol. France. Extrait du Tome 93, n° 3, 1977.

13. GIRRE L. et GERAULT A.
Classification des intoxications par les champignons supérieurs selon les grands syndromes.
Compte-rendu de la réunion du groupement français des Centre Anti-poisons.
Pont-à-Mousson. 26 mai 1977.

14. GRZYMALA S.
L'isolement de l'orellanine, poison du Cortinarius Orellanus Fries et l'étude de ses effets anatomopathologiques.
Bull. Soc. Mycol. France 1962, 78, 394-404.

15. GRZYMALA S.
L'expérimentation par la toxine.
Bull. Med. Leg et Toxicol. Med. 1965, 8, 73-83.

16. GRZYMALA S.
Etude clinique des intoxications par les champignons du genre Cortinarius Orellanus Fr.
Bull. Med. Leg. et Toxicol. Med. 1965, 8, 60-73.

17. HOLMDAHL Johan, AHLMEN J., SVALANDER C., ERIKSSON J., BUCHT H.
Congrès de l'association européenne des centres antipoisons.
Thessalonique. Grèce. 26-27 août 1980.

18. HULMI S., SIPPONEN P., FORSTRÖM J., VILSKA J.
Mushrooms poisonning caused by Cortinarius Speciosissimus.
Duodecim 90, 1044, 1974.

19. KLEINKNECHT D. et FILLASTRE J.P.
La tolérance rénale des antibiotiques.
Masson et cies. 1974, 92 p.

20. KLEINKNECHT D., BOGHEREAU G., CHAUVEAU P., ADHEMAR J.P.
Les NIA médicamenteuses d'origine immunologiques
Société de réa. de langue française. Réunion scientifique du 27 mai 1978. Rennes.

21. KOOBS Dick H., MD Ph.D, SCHULTZ Robert L., PhD, JUTZY ROY V., MD.
The origin of lipofuscin and possible consequences to the myocardiun.
Arch. Pathol. Lab. Med. 102, 66-68, 1978.

22. KUHNER R., ROMAGNESI H.
1952. Flore analytique des champignons supérieurs.
555 p. Masson édit. Paris.

23. LAMBERT John R., MB, BS, FRCP (c) LUK Shing C., MB, BS. FRCP (c)
PRITZKER, Kenneth P.H., MD. FRCP (c).
Brown Bowel syndrom in Crohn's disease.
Arch. Pathol. Lab. Med. 104, 4, 201-205, 1980.

24. LESKI M., FAVRE H., CHATELANAT F., VOLLENWEIDER E., BACZKO A.M.
IRA provoquée par ingestion d'un champignon : Cortinarius Orellanus.
J. Urol. 1976, 82, 976-981.

25. MARICHAL J.F., CARBIENER R., WIEDERKEHR J.L. et TRIBY F.
Insuffisance rénale chronique après intoxication par des champignons de type Cortinarius Orellanus Fries.
Compte-rendu de la réunion du groupement français des centres antipoisons.
Pont-à-Mousson 26 mai 1977.

26. MENU JP et FAURE J.
L'intoxication par les champignons. 1967, 138 p.
Collect. de médecine légale et de Toxico médicale.

27. MOSER M. in HELMUT GANS.
Kleine Kryptogamen Flora, Band IIb/2 - Basidiomyceten II.
Röhrlinger und Blätterpilze (Agaricales) 1967 3e édit. 443 p. G. Fisher édit. Stuttgart.

28. MOSER M.
Littérature 1980. Lettre de janvier 1980 adressée à Mr. Gérault.

29. MÖTTÖNEN M., NIEMINEN L. and HEIKKILÄ Heli.
Damage caused by two finnish mushrooms, cortinarius speciosissimus and cortinarius gentilis on the rat kidney.
Z. Natuforsch. 30 c : 668-671 (1975).

30. NIEMINEN L., MÖTTÖNEN, TIRRI R. and IKONEN S.
Nephrotoxicity of Cortinarius Speciosissimus : a histological and enzyme histochemical study.
Exp Path. Bd 11, 5. 239-246 (1975).

31. NIEMINEN L. and PYY K.
Individual variation in mushroom poisoning induced in the male rat by Cortinarius Speciosissimus.
Medical Biology 54 : 156-158 (1976).

32. NIEMINEN L. and PYY K.
Sex differences in renal damage induced in the rat by the finnish mushroom Cortinarius Speciosissimus.
Acta. Path. microbiol. scand. Sect. A, 84 : 222-224 (1976).

33. NIEMINEN L., PYY K. and HIRSIMÄKI Y.
The effect of furosemid on the renal danage induced by toxic mushroom Cortinarius Speciosissimus in the rat.
Br. J. exp. path. (1976), 57, n° 4 (in press 400-403).

34. NIEMINEN L.
Effects of drugs on mushroom poisoning induced in the rat by Cortinarius Speciosissimus.
Arch. Toxicol. 35 : 235-238, 1976.

35. NIEMINEN L., PYY K., TIRRI R., anol LAURILA H.
The effect of cydophosphamide on the experimental inflammation induced by the toxic mushroom Cortinarius Speciosissimus in the rat kidney.
Exp. Path. Bd 12, : n° 3-4, S, 169, 173 (1976).

36. NIEMINEN L.
The nephrotoxicity of Cortinarius Speciosissimus gathered in Finland.
An experimental study in the rat. Turku 1976.
Research center läake. Medipolar Turku, Finland. Zoophysiological laboratory
Institute of biology anal Departement of forensic Medicine, University of Turku Finland.

37. ODDOUX L., VIALLIER J et CASANOVA F.
Essai d'intoxication experimentale par C. Orellanus Fr.
Bull. Trav. Soc. Pharm. Lyon 1966, 10 : 131-137.

38. ODDOUX
Bull. Soc. Mycol. France.

39. REVILLARD J.P.
Reactions allergiques d'origine médicamenteuse en néphrologie.
Groupement lyonnais de lutte contre les intoxications.
Réunion de Lyon 24 octobre 1974 : immunotoxicologie.
Collection de medecine légale et de toxicologie médicale.

40. REVILLARD J.P., TOURAINE J.L.
Mécanismes immunologiques de la néphrotoxicité et tests biologiques permettant de les démontrer.
Dans Rein et Toxique : XIVe journées du groupement français des centres anti-poisons. LYON 27-28 février, 1er mars 1975.
Collection de medecine legale et de toxicologie medicale.

41. ROBERT D., BOLOT J.F., MANUEL Y., FELMAN P., BERTOYE, VINCENT P.
Essai d'appréciation du retentissement rénal des polymyxines injectables.
Dans Rein et Toxique : XIVe journées du groupement français des centres anti-poisons. LYON 27-28 février, 1er mars 1975.
Collection de medecine legale et de toxicologie médicale.

42. ROLLIN P., VAILLANT R., LESEUR JP., BENDIRDJIAN JP., FOUCHER B., FILLASTRE J.P.
Etude de la toxicité des aminosides à partir de systèmes subcellulaires isolés mitochondries et lyzozomes.
Dans Rein et toxique : XIVe journées du groupement français des centres anti-poisons. Réunion de la société française de toxicologie.
LYON 27-28 février, 1er mars 1975.
Collection de medecine légale et de toxicologie médicale.

43. SINGER R.
The agaricales in modern toxonomy
(1975) 912 p. J. CRAMER edit.

44. STEGLICH W. TOPFER, PETERSEN E.,
Pilzpigmente XIV : neue pigmente.
Von flavomanin typ aus C. Vitellinus
(Agaricales) 1973. Z. Naturforsch 28 c, 255-259.

45. TESTA
Cortinarius Fries non quelet.
Indagni sulla tossicita dei funghi del genere Cortinarius (1970). Rassegna micologica ticinese- n° 2.
Societa micologica carlo Benzonni chiaso.

46. VIALLIER J., ODDOUX L., PALIARD P., LAHNECHE J.
Lésions rénales et hépatiques provoquées par l'ingestion de C. Orellanus Fr. et de quelques espèces voisines.
Bull. Trav. Soc. Pharm. Lyon 1966. 79-84.

TABLE DES MATIERES

CHAPITRE I :

INTRODUCTION 3
HISTORIQUE 4
PLACE DE CORTINARIUS SPLENDENS R. Hy DANS LA NOMENCLATURE 5
DESCRIPTION DE CORTINARIUS SPLENDENS R. Hy . . . 6

CHAPITRE II :

MATERIEL et METHODES 8

CHAPITRE III :

RESULTATS : Les observations cliniques 10
A. Malades hospitalisés - observations n° 1 à 5. 11
B. Malades non hospitalisés - observations n° 6 à 17 34

CHAPITRE IV :

DISCUSSION :

I – CLINIQUE : 41
A - Synthèse du tableau clinique 41
B - Facteurs de variation de l'atteinte 44
C - Comparaison avec les intoxications de la littérature 45

II – HISTOLOGIQUE 51
A - Etude des 5 P.B.R. 51
B - Comparaison avec les études histologiques de la littérature 56

III – EXPERIMENTALE 57
A - Revue de la littérature 57
B - Essais préliminaires avec C. Splendens 61
C - Discussion 70
D - Etude chimique 72

IV – PATHOGENIE – PROPOSITIONS THERAPEUTIQUES
A - Pathologie 74
B - Propositions thérapeutiques 76

CHAPITRE V : CONCLUSIONS 77

CHAPITRE VI : BIBLIOGRAPHIE 79

Association Corporative des Etudiants en Médecine de Lyon
8, avenue Rockefeller - 69373 LYON Cedex 2 - Tél. (7) 874-33-47